

**АХМЕДОВА М.М., ДИЛЬМУРАДОВА К.Р.  
АХМЕДОВ Ю.М., ШАРИПОВ Р.Х.**

# **НЕФРОПАТИИ ОБМЕННОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ И МЕТОДЫ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**



**МОНОГРАФИЯ**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

М. М. АХМЕДОВА, К.Р. ДИЛЬМУРАДОВА,  
Ю.М. АХМЕДОВ, Р.Х. ШАРИПОВ



**НЕФРОПАТИИ ОБМЕННОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ  
ПНЕВМОНИИ И МЕТОДЫ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ  
ТЕРАПИИ**

Монография

**Sam DTI**  
**axborot-resurs markazi**

ИЗДАТЕЛЬСТВО "HILOL MEDIA"  
ТАШКЕНТ - 2021

УДК: 616.61-053.2

ББК: 57.33

А 95

Ахмедова, М.М., Дильмурадова, К.Р., Ахмедов Ю.М., Шарипов Р.Х.

Нефропатии обменного генеза на фоне пневмонии и методы корректирующей терапии [Текст]: монография / М.М. Ахмедова, К.Р. Дильмурадова, Ю.М. Ахмедов, Р.Х. Шарипов. - Ташкент: "HILOL MEDIA" МЧЖ, 2021-100 с.

В монографии представлен мочево́й синдром, выявляемый у детей раннего возраста различными патологическими состояниями и потому в качестве неспецифического признака требует тщательной расшифровки.

Поражения почек при пневмонии у детей раннего возраста чаще представляют собой мембранопатию, сопровождающуюся обменными нарушениями (гипероксал – и уратурией). Канальцевые дисфункции почек у больных пневмонией обусловлены развитием интерстициального нефрита и наложением вторичного пиелонефрита.

Включение корректирующей терапии при пневмонии способствует стабилизации цитомембран и нормализации мочевого синдрома, одновременно с улучшением гомеостатических функций почек.

Данная монография актуальна для врачей нефрологов, педиатров, неонатологов. Материалы монографии могут быть использованы в учебном процессе при преподавании таких дисциплин, как «Нефрология», «Педиатрия», «Неонатология», студентам медицинских вузов, а также для резидентов магистратуры и клинических ординаторов.

#### *Авторы:*

**Ахмедова Махбуба Махмудовна** - PhD, доцент, кафедры Педиатрии ФПДО Самаркандского Государственного Медицинского института.

**Дильмурадова Клара Равшановна** - доктор медицинских наук, доцент заведующая курсом Неонатологии ФПДО Самаркандского Государственного Медицинского института.

**Ахмедов Юсуф Махмудович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой Детской хирургии ЛичФак Самаркандского Государственного Медицинского института.

**Шарипов Рустам Хантович** - доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой Педиатрии ФПДО Самаркандского Государственного Медицинского института.

#### *Рецензенты:*

**Шамснев Фазлитдин Сайфитдинович**-доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Педиатрии ТашИУВ

**Рустамов Мардонкул Рустамович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1.

ISBN 978-9943-6995-9-5

© М. М. АХМЕДОВА, 2021 г.

© HILOL MEDIA, 2021 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ .....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ПОЛИОРГАННАЯ МЕМБРАНОПАТИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	8
1.1. Полиорганная мембранопатия и функциональное состояние почек при пневмонии у детей раннего возраста. ....	8
1.2. Состояние изучения стабильности цитомембран у детей в раннем возрасте при дзмн .....	14
1.3. Антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия в педнатрин. .....	18
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ .....	23
2.1. Клиническая характеристика больных .....	23
2.2. Объём и методы исследования. ....	32
ГЛАВА 3. ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ЭКСКРЕЦИЯ С МОЧОЙ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ С ДИЗМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НЕФРОПАТИЯМИ .....	35
ГЛАВА 4. МЕМБРОНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ДИЗМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ .....	47
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК .....	56
ГЛАВА 6 .....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	78
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	86

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АОМС</b>	-	аномалии органов мочевой системы
<b>ГУ</b>	-	гиперурикемия
<b>ДЗМН</b>	-	дизметаболическая нефропатия
<b>ДК</b>	-	диеновые конъюгаты
<b>Д</b>	-	Димефосфон
<b>ЛФХ</b>	-	Лизофосфатидилхолин
<b>МДА</b>	-	малоновый диальдегид
<b>МДГ</b>	-	моно-диглицерины
<b>МК</b>	-	мочевая кислота
<b>МКБ</b>	-	мочекаменная болезнь
<b>МС</b>	-	мочевой синдром
<b>НЭЖК</b>	-	нэстерифицированные жирные кислоты
<b>ОЛ</b>	-	общие липиды
<b>ОХС</b>	-	общий холестерин
<b>ПОЛ</b>	-	перекисное окисление липидов
<b>СФМ</b>	-	Сфингомиелин
<b>СХС</b>	-	свободный холестерин
<b>ФАК</b>	-	фосфолипазная активность крови
<b>ФС</b>	-	Фосфатидилсерин
<b>ФХ</b>	-	Фосфатидилхолин
<b>ФЭА</b>	-	Фосфозтаноламин
<b>ЭХС</b>	-	эфиры холестерина

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Нефропатия обменного генеза по сути представляет собой группу трудно дифференцируемых и склонных к латентному, рецидивирующему течению и требует ранней дифференцированной коррекции в зависимости от вида дизметаболизма и этапа развития почечной патологии.

Стертость клинической картины, преобладание неспецифических симптомов, частота наследственных и врожденных форм патологии почек делает необходимым при пневмонии с поражением почек следующие комплексные исследования: генеалогический анализ, биохимический скрининг мочи, УЗИ почек, оценка парциальных функций почек.

С учетом мембранотоксического поражения почек пневмонии очевидна, но у больных с поражением почек она должна проводиться не менее двух-трех недель и обязательно с коррекцией дизметаболизма.

Длительность диспансерного наблюдения у детей раннего возраста, больных пневмонией с мочевым синдромом должна составлять не менее одного года.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания почек у детей являются распространенной патологией от 16.6 до 54:1000 детской популяции и в силу частоты латентного течения, склонности к хронизации представляет собой актуальную проблему современной педиатрии. Широкое внедрение в клиническую нефрологию клинико-генетических и биохимических методов исследования позволило установить изменение их нозологической структуры, учащение мультифакториально обусловленных клинических форм. Так, по данным эпидемиологических исследований преобладающими в структуре нефропатий (34-40%) являются нефропатии обменного генеза в т.ч. 10-19% оксалатные, 14-29% уратные нефропатии. При этом почечная патология манифестируется и устанавливается в связи с патологией органов новорожденных 34,2%, среди детей раннего возраста, находящихся на лечении по поводу различных бронхолегочных заболеваний 17-35%, а при стафилококковых инфекциях 78,6%. Более того, после ликвидации основного заболевания лишь 24,2 до 31,5% детей выписываются с остаточным мочевым синдромом. В свете сказанного становится ясным, что существующие представления о мочевом синдроме у детей раннего возраста, при наиболее распространенной в данном возрасте бронхолегочной патологии как о преходящем состоянии ("инфекционная почка", "токсическая почка", "токсико – инфекционная почка") таит в себе значительную угрозу здоровью растущего организма. Существует несколько причин: во-первых известно, что развитие токсических состояний вообще у детей раннего возраста (в т.ч. обуславливающих поражение почек) явление не случайное и в их развитии существенное значение играют токсикозы беременных, наличие наследственных нарушения обмена веществ, отягощенная нефропатиями наследственность; во-вторых именно такое начальное проявление типично для большинства наследственных, дизметаболических и врожденных заболеваний почек, имеющих наиболее серьезный прогноз. На практике даже многократные эпизоды мочевого синдрома на фоне различных интеркуррентных заболеваний до настоящего времени продолжают оцениваться в качестве инфекционной или токсической почки. Между тем, современные методы обследования детей и родственников, широким внедрением в нефрологическую практику генетических и биохимических методов исследования поражение почек с трудно дифференцируемым мочевым синдромом. Лечение в

этих случаях без дифференцированной коррекции дизметаболизма, с ориентиром преимущественно лишь на мочевой синдром может привести к стабилизации и хронизации почечного процесса, которые обретают самостоятельную важную медицинскую и социальную значимость.

Изучению проблемы почек при респираторных заболеваниях посвящено значительное число работ, в которых освещены главным образом гомеостатические функции почек. Общепринятой точки зрения на механизмы поражений почек при респираторной патологии. По существу не исследованы роль наследственности, метаболические и мембранопатологические аспекты данного вопроса с позиции современной клинической мембранологии, хотя нарушения антиоксидантной и мембраностабилизирующей систем при бронхолегочных заболеваниях доказаны со всей очевидностью.



## **ГЛАВА 1. ПОЛИОРГАННАЯ МЕМБРАНОПАТИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Полиорганная мембранопатия и функциональное состояние почек при пневмонии у детей раннего возраста.**

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении заболеваний почек у детей, они продолжают оставаться актуальной проблемой современной педиатрии в силу значительной распространенности от 16,6 до 54 на 1000 детей.

Известно, что в 13,1 – 35,3% случаев патологии почек в дебюте предшествуют или сопутствуют им патология органов дыхания. Более того, клинические наблюдения последних лет показали, что на фоне патологии дыхательных путей выявляются врожденные и наследственные, в том числе дизметаболические нефропатии.

Убедительно показано, что резкая активация ПОЛ цитомембран (“окислительный стресс”) при пневмонии, обусловленная гипоксемией, является главной вторичной патогенетической основой возникновения практически всех неспецифических синдромов при данной патологии: центральной нервной, сердечно – сосудистой систем, синдромов, обуславливающих критические состояния, что наводит на мысль о полиорганности мембранопатии при гипоксических состояниях.

Значимость стимуляции ПОЛ цитомембран при различной почечной патологии также является установленным фактом.

Согласно современным представлениям почечная патология формируется на фоне измененной реактивности под влиянием неблагоприятных факторов в антенатальном периоде, при котором в условиях кислородной недостаточности и метаболического ацидоза развиваются нарушения во всей функциональной системе мать-плацента-плод (острые и хронические заболевания матери, нефропатия беременности). В интранатальном периоде – (асфиксия, родовая травма, применение некоторых лекарственных веществ и другие факторы), и постнатальном периоде развития (хронические расстройства питания, рахит, искусственное вскармливание, частые респираторные заболевания).

Среди причин, способствующих возникновению патологии мочеполовой системы наряду с приобретенными изменениями

реактивности организма, необходимо учитывать значения генетических факторов предрасполагающих к заболеваниям почек, к нарушениям различных ферментных и неферментных метаболических систем, иммунологические дефекты.

Таким образом, в неонатальном периоде проблемы нефропатий стоят наиболее остро из за стертой клинической картины, преобладании неспецифических симптомов, отсутствия четких критериев диагностики, частоты наследственных и врожденных форм, приводящих в случаях их поздней диагностики к формированию хронической почечной патологии в старшем возрасте.

Чаще всего сведения о распространенности почечных заболеваний в литературе представляются по данным обращаемости больных к врачу, но которая не отражает в полном объеме уровня истинной распространенности нефропатии, так как в детском возрасте преобладают клинические неманифестные формы патологии. В последние годы стали больше встречаться микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы и дизметаболические нефропатии.

При этом весьма существенным для раннего выявления нефропатий является прицельное обследование детей из семей, в которых имеется почечная патология. Имеется ряд сообщений о семьях, в которых широко распространены заболевания почек, проявляющихся в раннем возрасте.

В целом частота наследственно обусловленной и врожденной почечной патологии составляет 21,7 – 46,3%, которая проявляется в виде изолированного мочевого синдрома в раннем возрасте на фоне различных интеркурентных заболеваний. Латентно протекающие, трудно диагностируемые и трудно дифференцируемые нефропатии, как правило неблагоприятные в прогностическом отношении у детей раннего возраста при активном выявлении оказываются в два раза больше, чем манифестные формы. Так, ретроспективный анализ крупного клинического материала (2759 детей, проведенный С.К.Абдурахмановой, 1994) показал у больных 4-14 лет с впервые установленным диагнозом почечной патологии у 63% (1738 детей) в дебюте отмечались эпизоды мочевого синдрома на фоне различной интеркурентной патологии давностью более 7 лет (29%), более 5 лет в группе 4-7 лет у 25%. 8-14 лет у 17,4%, т.е. начало заболевания как правило относится к раннему возрасту с последующим латентным течением. В силу сказанного нужно отметить, что существующая

официальная статистика, основанная на данных о госпитализированной заболеваемости не может отражать действительное положение дел, по распространенности и структуре почечной патологии у детей раннего возраста.

Известно, что своеобразным скринингом для обнаружения наследственной и врожденной патологии органов мочевой системы может быть отягощенная наследственность в плане почечной патологии, множественные стигмы дисэмбриогенеза, отечный синдром, мочевой синдром, азотемия любой степени выраженности, которые чаще всего проявляются у ребенка первого года жизни, на фоне различных интеркуррентных заболеваний; особенно на фоне заболевания органов дыхания.

Основным звеном в патогенезе функциональных изменений органов и систем при пневмониях у детей является дыхательная недостаточность, проявляющаяся в расстройстве внешнего, легочного и тканевого дыхания, гипоксии, гипоксемии. Под влиянием гипоксии, и гиперкапнии нарушается функциональное состояние ЦНС и нервно-рефлекторная регуляция жизненно важных функций, наступают сдвиги в обмене веществ и в первую очередь метаболизма энергии.

Так, развитие тканевой гипоксии при пневмонии может послужить универсальным спусковым механизмом развития полиорганной мембранопатии.

Гипоксия, бактериальные токсины, продукты нарушенного обмена веществ и изменения в гемодинамике могут служить причиной токсикозов, манифестации скрытой наследственной или врожденной токсикозов, манифестации скрытой наследственной или врожденной патологии органов мочеполовой системы, поскольку сопровождаются повышением активности ПОЛ, активности фосфолипаз и перестройки системы антиоксидантной защиты.

Между тем известно, что наиболее существенными факторами развития самих токсикозов, обуславливающих поражения почек являются наряду с ранним возрастом ребенка наличие наследственных нарушений обмена веществ, токсикозы матери во время беременности.

Таким образом, имеющее место при любой пневмонии гипоксические, гемические, гемодинамические, ферментативные нарушения представляют собой вполне очевидные факторы способствующие полиорганной мембранопатии, чем объясняется

вовлечение в патологический процесс различных органов и систем.

При гипоксии требуется значительное усиление деятельности почек для поддержания гомеостаза. При поносе, рвоте, усиленном потоотделении или в условиях ограниченного поступления соли при пневмонии может наступить синдром некомпенсированной потери натрия. В этих условиях в связи со снижением чувствительности к действию минералокортикоидов несмотря на резкий дефицит натрия продолжается его массивное выделение, что приводит к гиповолемии, снижению клубочковой фильтрации, олигоанурии и азотемии.

Почка главный исполнительный орган в регуляции осмогомеостазиса, поэтому бесспорно при воспалительных заболеваниях нарушается их функция по поддержанию гомеостаза, а в патогенезе нефропатии большое значение приобретают разнообразные расстройства водноэлектролитного баланса. Сдвиги асматической концентрации жидкости значительно отражаются на функциональном состоянии жизненно важных органов тем самым вызывает потерю мембранных свойств клетки, утечки воды и проникновение натрия в клетку. Дегидратация клеток и интоксикация клетки натрием ответственны за неврологическую симптоматику.

Почка как гомеостатический орган обладает большими компенсаторными возможностями, поэтому исследование состава крови, повсеместно применяемое в практике, не в полной мере отражает состояние парциальных функций почек. Адекватная оценка указанных функций возможна лишь при учете реакций почечных структур на сдвиги гомеостаза, индуцируемых введением различных тест-агентов. Только в таких условиях проявляются истинные резервные возможности внутрпочечного транспорта веществ.

В структуре причин детской смертности пневмония занимает значительный удельный вес. Однако по данным В.К.Таточенко (1979) лишь у 5% детей, умерших от 1 до 11 месяцев, пневмония была основной причиной смерти, у 50% она была одной из двух или более конкурирующих причин, а у 45% пневмония не играла ведущей роли в патогенезе.

Латентно протскающая почечная патология у детей обусловлена нарушениями формирования органов мочевой системы. Существует представление о якобы безобидном вторичном характере подобных изменений почек на фоне респираторных заболеваний, чревато серьезными последствиями, ибо именно такой дебют типичен для большинства наследственных и дизметаболических нефропатий,

имеющих как известно наиболее серьёзный прогноз.

Только активное целенаправленное обследование позволяет установить истинную распространенность заболеваний органов мочевой системы среди детского населения, так как ни анализ обращаемости, ни изучение статистической документации лечебных учреждений не могут отразить действительное положение дел в силу особой частоты у детей скрыто протекающей почечной патологии, проявляющейся лишь на фоне интеркуррентных заболеваний (ОРВИ, бронхит, пневмония, привики ОКИ). Это делает целесообразным использование этапной системы, предполагающей последовательное исключение лиц, не имеющих патологии органов мочевой системы, начиная со скринирующих исследований на патологические изменения в моче. По наблюдениям Остраполоуса (1973) частота вовлечения почек в патологический процесс при хронической пневмонии: - в острой фазе обнаружено протеинурия у 16,7%, гематурия – 12,9%, лейкоцитурия у 26,9%. При исследовании по Каковскому – Аддису скрытые поражения почек выявлены у 17,8% детей, у которых при общеклиническом обследовании изменений не было. А по данным Мринской Н.И. (1974) при обследовании 282 больных детей с различными клиническими формами стафилококковых заболеваний поражение почек обнаружено у 136 (48,1%), в том числе у детей до 3-х лет у 78,6%. Из 136 детей с поражением почек у 25 изменения в моче обнаружены до поступления в стационар, у 111, направленных по поводу пневмонии, ОРИ и др., выявленных в процессе уточнения диагноза.

Этапность при выявлении заболеваний органов мочевой системы оправдала себя на практике. Если на первом этапе решается задача предположительной идентификации заболеваний почек с помощью скрининг - тестов, то целью заключительного обследования больного процесса, функционального состояния почек и решение вопроса о лечении и прогнозе заболевания.

С углублением обследования детей и их родственников, более широким внедрением в нефрологическую практику генетических и биохимических методов исследования были уточнены ряд метаболических нарушений, способных вызвать труднодифференцируемое, так называемые “токсико - инфекционные”, “токсические” поражения почек с нефритоподобным мочевым синдромом, о которых укоренилось мнение как о вторичном, преходящим якобы безобидном изменении со стороны

почек, наблюдаемом в разгар патологического процесса.

Между тем зачастую, мочевого синдром, раз проявившейся на фоне интеркуррентных заболеваний, в последующем часто повторяются, принимают картину манифестных вариантов почечной патологии и обретают хроническое течение со всеми последствиями.

Недостаточно обоснованное, однотипное лечение без коррекции обменных нарушений способствует прогрессированию почечного процесса, наслоению пиелонефрита, интерстициального нефрита и, в конечном итоге, развитию хронической почечной недостаточности.

В зависимости от вида дизметаболизма должно быть диета – медикаментозная коррекция, естественно подход должен быть индивидуальный. Поэтому лечение основанное лишь на изменениях со стороны мочи без учета вида дизметаболизма может привести к парадоксальному эффекту, т.е. к ухудшению течения почечного процесса.

Таким образом, выводы относительно природы мочевого синдрома на фоне респираторной патологии обычно делаются на основе наличия заболевания и степени выраженности токсикоза. Требуется обоснования вопрос; почему же при одинаковой тяжести бронхолегочного заболевания лишь у части детей возникает поражения почек; чем объясняется устойчивый, а иногда прогрессирующий характер изменений со стороны почек после ликвидации явлений токсикоза и даже полного клинического выздоровления от основного заболевания, тогда как у других детей почки остаются интактными.

Недифференцированные поражения почек при респираторных заболеваниях у детей раннего возраста всегда является полиорганной мембранопатией, о чем свидетельствует системное нарушение перекисной модификации фосфолипидов клеточных мембран, и практически у всех детей сопровождаются симптомами повреждения многих органов, которые необходимо учитывать при лечении и диспансеризации таких больных.

Таким образом, частота поражения почек при пневмониях нередкая их стабилизация и склонность к хронизации нацеливает на необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с позиций современной клинической мембранологии.

## 1.2. Состояние изучения стабильности цитомембран у детей в раннем возрасте при дзми

Клеточные мембраны занимают одно из центральных мест в организации живых систем, обеспечивают целостность и функциональное состояние клеток внутриклеточных структур.

Биологическая роль мембран в организме определяется чрезвычайной важностью и разнообразием их функций. Главными из функций мембран являются: участие в формировании клеточных структур, осуществление активного и пассивного транспорта веществ, поддержание внутриклеточного гомеостаза, участие в процессах фазо-механо-геморцепции, всасывания секрета, газообмена, тканевого дыхания, аккумуляции и трансформации энергии, осуществление межклеточных взаимодействий, в построении и деятельности гисто-гематических барьеров.

Несмотря на то, что различные биологические мембраны имеют специфические черты, связанные с выполнением ими своеобразных функций, общим в их структуре является наличие непрерывного липидного бислоя с асимметрично встроенными в него мембранными белками (Е.М.Крепс 1981). Преобладающую массу липидов составляют холестерин и фосфолипиды. Белки мембран определяют их структурную организацию, выполняют функцию ферментов, часть которых вовлечена в систему мембранного транспорта и клеточных рецепций. Они детерминируют также антигенные характеристики клеток.

Физическое состояние мембран микровязкость, жидкокристаллическая структура, мембранный потенциал играет большую роль в реализации феноменов в образовании псевдоподий и движение клеток, фагоцитоз и пиноцитоз, мембранный транспорт, агрегация клеток, функции мембранных рецепторов и антигенов. Установлено, что именно липидный компонент мембран (главным образом холестерин и фосфолипиды) определяет их текучесть или микровязкость, зависящую от степени упорядоченности ацильных цепей жирных кислот. Эти свойства придают мембранам также степень насыщенности жирных кислот, т.к. насыщенные аналоги отличаются меньшей текучестью. В частности, увеличение соотношения холестерин/фосфолипиды сопровождается уменьшением текучести мембраны, повышением чувствительности клеток к цитолитическому действию компонента, изменением ионной проницаемости мембран.

Успехи в области мембранологии позволили подойти к исследованиям патогенетической роли нарушения структуры и функции цитомембран при нефропатиях у детей. Было показано, что заболевания почек, протекающие с гипероксалием, уратурией и оксалатно-кальциевой кристаллурией, сопровождаются нарушением метаболизма фосфолипидов клеточных мембран и экскрецией значительных количеств азотистых компонентов фосфолипидов — целиатина, этаноламина ФЭА, серина а также конъюгатов этаноламина с жирными кислотами.

Сложный комплекс биохимических изменений, определяющих развитие дизметаболических нефропатий, характеризуется прежде всего нарушением липидного обмена, представляющего собой основной структурный компонент любой биомембраны, определяющий качественные изменения функциональных свойств клетки в целом.

Реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) непрерывно протекают в норме в тканях живого организма с образованием активных продуктов (свободных перекисных радикалов, гидропероксидов, альдегидов, кетонов), носят цепной характер, участвуют в физиологической репарации мембран во взаимосвязи с действием естественного фона ионизирующей радиации, УФ-излучения, поддерживаются на определенном уровне и являются важным показателем гомеостаза.

Активация ПОЛ, нарушение баланса между образованием и разрушением перекисей с избыточным накоплением свободных радикалов в клеточных мембранах оказывают токсический эффект, изменяют структурно-функциональные свойства клеточных мембран, прежде всего проницаемость и ферментативную активность, приводят к распаду лецитина, замедлению клеточного деления, падению энергообеспечения клеток. Такое влияние на ткань кислородных радикалов обусловлено перикислением полиненасыщенных жирных кислот мембранных липидов и появлением токсических альдегидов, а также инактивацией ферментов и их взаимодействием с ДНК клеточного ядра.

Избыточная активность процессов ПОЛ приводит к образованию проводящих пор, через которые проходят ионы и вода, снижается степень насыщенности жирных кислот фосфолипидов, образуются миелоноподобные структуры, что ухудшает физические характеристики мембран вплоть до необратимых повреждений



цитомембран. Повышение активности ПОЛ отмечены при пневмониях, ОРВИ у детей, бронхиальной астме, септической патологии и гипоксических состояниях новорожденных, ожирении, язвенной болезни, анемиях при поздних токсикозах беременных, ревматизме, ревматоидном артрите, остром и хроническом гепатитах и циррозе печени и при ряде других заболеваний, которые отнесены к группе свободно-радикальных заболеваний.

Имеющиеся в настоящее время в литературе сведения позволяют подавляющее большинство известных заболеваний почек по механизмам возникновения, прогрессирования и хронизации, отнести к разряду мембранной патологии. Так, повреждение клеточных мембран отмечаются при ряде иммунных и неиммунных нефропатиях: пиелонефрите, интерстициальный нефрите, острым и хроническом гломерулонефрите у детей, оксалатных нефропатиях, уратных нефропатиях, МКБ, что проявляется накоплением в структуре мембран продуктов ПОЛ и повышение их экскреции с мочой.

Нередко выявление дизметаболических нефропатий на фоне вышеперечисленных заболеваний, как и частота последних в генеалогии больных с дизметаболической нефропатией, по-видимому, объясняется полиорганностью мембранопатологического процесса. Известно, что предрасположенность к хронически текущим соматическим болезням может быть обусловлена приобретенной, врожденной или наследственно – обусловленной нестабильностью цитомембран и нарушением на этой основе проницаемости и мембранного транспорта, снижением активности ферментов мембран. Все заболевания почек в той или иной мере связаны с патологией мембран-базальных или клеточных. В обоих случаях страдание почечных мембран может быть первичным (генетически детерминированным или обусловленным тератогенными воздействиями на плод) или вторичным (вследствие микробно-воспалительных, иммунных, токсических, алиментарных влияний).

Таким образом, заболевания почек можно было бы отнести к группе метаболических патологических состояний, когда патогенетическим субстратом или источником образования неадекватных метаболитов являются предшествующие изменения или наследственно обусловленные семейные особенности липидного обмена и сопряженных особенностей стабильности цитомембран.

Ведущая роль мембранной патологии в развитии

воспалительных процессов доказана многими исследователями. По данным экспериментальных исследований известно, что изменения структурно-функциональных свойств клеточных мембран при воздействии на организм токсических, инфекционных, иммунологических, гипоксических и других факторов обусловлены прежде всего повышением активности эндогенных фосфолипаз и процессов свободно-радикального окисления липидов, входящих в мембранный комплекс, особенно выражены эти процессы в условиях гипоксии.

Работами последних лет, также установлено, что при тяжелых формах пневмоний у детей раннего возраста в результате действия бактериальных токсинов вследствие тяжелой гипоксии в организме наступают метаболические расстройства и изменения динамического равновесия свертывающей и противосвертывающей системы крови, что приводит к микротромбозу, которые влекут за собой глубокие нарушения функционального состояния органов и в частности почек.

В условиях гипоксии при пневмонии особенно у детей, страдающих еще и рахитом, гипотрофией, анемией, часто болеющих, по-видимому, развивается дефицит (истощение) резервов антиоксидантной защиты (каротина, L-токоферола и др.) с последующей перестимуляцией ПОЛ цитомембран, накоплением в клетках малонового диальдегида, диеновых конъюгатов. К подобной стимуляции ПОЛ имеется определенная семейная предрасположенность.

В настоящее время для исследования структурно-функциональных особенностей биомембран в организме часто пользуются моделью красных клеток крови, функциональными процессами метаболизма в целом в организме.

Структурно – функциональные нарушения мембран красных клеток крови является одной из причин нарушения процессов микроциркуляции, в том числе и на уровне бронхолегочной и почечной ткани. Известно, что от морфофункционального состояния систем микроциркуляции, ее способности сохранить тканевой гомеостаз при заболеваниях органов дыхания зависит характер течения и прогноз воспалительного процесса. Гемолиз эритроцитов в сосудистом русле у детей при пневмониях, в связи с интенсификацией ПОЛ нарушает газовый обмен и клеточный. Повышение агрегации эритроцитов на фоне дисциркуляторных расстройств в системе микроциркуляции может обусловить снижение

фагоцитоза и необратимые тканевые поражения, тем самым выявляя нарушенную почечную ткань.

Многоплановый подход к изучению патогенеза воспалительных заболеваний у детей раннего возраста в настоящее время смещается на концепции о ведущей роли механизмов и процессов дестабилизации клеточных мембран в их гезезе. Однако реализация этого направления применительно к острым пневмониям у детей требует углубленного анализа различных звеньев дизметаболических процессов, конечным итогом которых, является мембранодестобилизирующее состояние.

Таким образом, предварительные исследования показали лимитирующую роль процессов переокисления мембранных липидов, эндогенных фосфолипаз у детей раннего возраста, значимость которых в формировании почечной патологии, требует специального углубленного изучения, а также необходим критический анализ генотипически среднего взаимодействия респираторной патологии и поражения почек через призму современных достижений мембранологии.

### 1.3. Антиоксидантная и мембраностабилизирующая терапия в педиатрии.

При ряде мембранопатологических процессов нашли применения антиоксиданты. L-токоферол является мощным физиологическим антиоксидантом действующим на клеточном уровне.

Настоящее время известно, что применение L-токоферола ацетата у больных с нарушением ПОЛ-АОС организма ведет к эффективному торможению реакции ПОЛ, оказывая тем самым мембраностабилизирующее действие. С точки зрения клинициста большой интерес представляет способность витамина E повышать устойчивость организма к гипоксии.

Механизм защитного действия токоферола связан, с одной стороны со стабилизацией клеточных мембран из-за ингибирования им реакции свободно радикального распада и пероксидации. ПННЖК фосфолипидов, а также путем прямого мембрано стабилизирующего действия его боковой цепи на остатки ПННЖК. Непосредственное взаимодействие витамина E с ПННЖК на уровне мембран сводится не к физико-химическому антиоксидантному взаимодействию, а к контролированию включения их в фосфолипиды. С другой стороны,

антигипоксическое действие токоферола связано с прямым его участием в системе окислительного фосфорилирования как акцептора ионов водорода, как стимулятора синтеза убихинона.

Эти свойства токоферола являются основанием для широкого использования его в клинической практике. Установлено, что гипоксические состояния приводят к резкому разрастанию потребности организма в витамине Е. Подтверждением этого являются сообщения о высокой эффективности включения токоферола в комплексную терапию пневмонии, бронхиальной астмы и гипоксических повреждений мозга у недоношенных детей.

В последние годы витамин Е находит успешное применение в неврологической практике, при гломерулонефрите у детей, интерстициальном нефрите, рецидивирующем камнеобразовании.

Целенаправленная регуляция процессов перекисного окисления липидов и активности эндогенных фосфолипаз может быть важным аспектом терапии патофизиологических проявлений гипоксии в организме ребенка. В этом отношении наиболее перспективными представляются методы управления процессами перекисления липидов клеточных мембран через антиоксидантные системы организма.

В литературе последних лет широко обсуждалась перспективность изучения и клинического применения малотоксичных фосфорорганических соединений относятся производные моно- и дифосфоновых кислот, обладающие многообразными физиологическими и терапевтическими эффектами, еще не изученными в полном объеме.

Из имеющихся в настоящее время дифосфонатов наибольшее внимание привлекает димефосфон (Д) – диметилловый эфир 1,1 – диметил 3-оксибутилфосфоновой кислоты, синтезированной в ИОФК им А.Е.Арбузова Казанского филиала Российской АН.

Экспериментальное изучение доказало его низкую токсичность. Д хорошо всасывается из ЖКТ, не накапливается в организме (выведение препарата происходит в первые 5-6 часов после однократного приема внутрь). Д может быть применен при острых и хронических заболеваниях. Побочных действий не имеет, при длительном применении могут развиваться диспептические явления, легко устранимые после отмены препаратов.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показан широкий спектр его биологической

активность: иммуномодулирующее, антиацидотическое, мембраностабилизирующее, антигипоксическое, дезинтоксикационное действие, стимуляция регенераторных процессов, противовоспалительная активность.

Не являясь антиоксидантом в прямом смысле слова, т.е. не выступая в качестве ловушки кислородных радикалов, препарат обладая сродством к мембранным фосфолипидам, встраивается в мембранные клетки, обеспечивая сохранность качественного и количественного состава фосфолипидов клеточных мембран.

Активируя функционирование окислительно-восстановительной системы глутатиона, Д предохраняет сульфгидральные группы белков крови от окисления, за счет чего накопление продуктов ПОЛ происходит в меньшей степени.

Д усиливает реабсорбцию бикарбонатов, процессы аттидо- и аммонигенеза в почках, вентиляционную функцию легких, оказывает нормализующее влияние на КОС в условиях моделирования рахита.

В ответ на иммунологическое воздействия Д уменьшает образование антител секретирующими клетками, в результате чего падает гиперчувствительность тканей замедленного и немедленного типов, и, наконец, способность к выведению из организма инкорпорированных токсических метаболитов предопределяет дезинтоксикационные свойства данного препарата. Включение Д в комплексную терапию пневмонии ускоряет нормализацию КОС, улучшает самочувствие больных, уменьшает одышку, сокращает лихорадочный период, продолжительность интоксикации и физикальных изменений в легких. Антиацидотическое действие препарата проявляется через 2-3 часа после первого приема и выражается в повышении рН крови.

При витамин-Д-дефицитном рахите присм Д приводил к нормализации уровней Са и Р в крови. При рахитоподобных заболеваниях, сопровождающихся ацидозом курс лечения в 1-2 месяца, улучшал состояние больных: уменьшал утомляемость и мышечную слабость, нормализовал рН.

Д применялся при пневмонии у новорожденных, при ОРВИ с бронходеструктивным синдромом.

Таким образом, анализ литературного обзора подтверждает целесообразность включения препаратов, обладающих антиоксидантными и мембраностабилизирующими эффектами в комплексную терапию мочевого синдрома при пневмонии у детей

раннего возраста.

Рядом автором выявлены более высокие уровни мочевой кислоты крови и моче у здоровых детей раннего возраста по сравнению с детьми других возрастных групп, что характеризует напряженность обмена мочевой кислоты в раннем возрасте.

Так как при пневмонии отмечается вторичная гиперурикемия, а именно в разгаре заболевания выявляется повышение концентрации в крови и экскреции с мочой аммиака, мочевины, с учетом активности ПОЛ и подавления фермента ксантиноксидазы в комплексном лечении гиперурикемии (ГУ) рядом авторов применялись урикодепрессоры: оротовая кислота, антогонисты пуринов (азотиоприн, 6-меркаптопурин) при протеинурическом и латентном типе нефропатии с целью уменьшения всасывания МК в кишечнике-энтеросорбенты. Приводятся данные об урикозурическом эффекте аскорбиновой кислоты, хотя Ю.Пытель (1985) рекомендует ограничить прием витамина С, так как он является источником образования оксалатов.

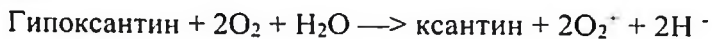
Наиболее эффективным урикодепрессором является аллопуринол. Аллопуринол, применяемый обычно в качестве противоподагрического препарата, является мощным ингибитором ксантиноксидазы, устраняет потерю пуриновых оснований, способствует реутилизации гипоксантина (при этом затрагивает в 6 раз меньше энергии чем на новый синтез молекул ДТФ) и подавляет образование супероксидного иона, образующего при окислении гипоксантина.

Аллопуринол представляет собой 4-оксипирозолон, 3,4-пиримидин и является структурным аналогом гипоксантина, участвует в синтезе МК и понижает образование МК в крови, предотвращая отложение солей МК в тканях и почках тормозит синтез пиримидиновых рибонуклеотидов. Аллопуринол ингибируя КСО, служит "ловушкой" свободных радикалов, улучшает микроциркуляцию. Аллопуринол снижает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, уменьшает уровень общих липидов, свободных жирных кислот. В-липопротеидов, холестерина. При гипоксии тканей происходит интенсивный катаболизм внутриклеточных пуринов, богатых энергией (АТФ) с образованием их промежуточного метаболизма - гипоксантина. Он накапливается в ишемизированных тканях в высоких концентрациях, так как в этих условиях нарушения его реутилизации (при участии гипоксантина-

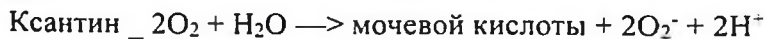
Нефропатии обменного генеза на фоне пневмонии и методы коррекционной терапии гауанин-фосфорибозилтрансферазы), заблокировано или уменьшена его деградация в ураты через ксантин.

Устранение гипоксии (вдыхание  $O_2$ , улучшение микроциркуляции) сопровождается окислением накопившегося гипоксантина при участии  $HCO$ , это приводит к необратимым потерям гипоксантина из нуклеотидного пула путем образования мочевой кислоты; и обильному образованию супероксидного иона ( $O_2$ ).

ксо



ксо



Аллопуринол в качестве антиоксиданта использован в неонатологии.

Водс с соавт. (1984) применил аллопуринол в дозе 20 мг/кг/сутки на протяжении трех дней недоношенным синдромом дыхательного расстройства (СДР). У детей, получавших аллопуринол, был относительно короче период респираторной терапии с положительным давлением на выдохе. При этом отмечалось снижение уровня МК в сыворотке крови и экскреции ее с мочой, увеличение мочеотделения и экскреции креатина с мочой.

Новые свойства аллопуринола в качестве продукта, подавляющего процессы ПОЛ в результате ингибирования фермента ксантиноксиданты, что влечет снижение уровня МК в крови, может быть использованы при гипоксических состояниях, развивающихся при пневмониях у детей раннего возраста.

Таким образом, из обзора следует, что разработка методов патогенетической терапии у детей раннего возраста, больных пневмонией с обменными нефропатиями, является актуальной проблемой в педиатрии. В этом плане перспективными являются препараты, обладающие антиоксидантным (витамин Е), мембраностабилизирующим (димефосфон) и урикозурическим (аллопуринол) действием. Несмотря на большое количество исследований, предпринятых для коррекции обменных нефропатий, данные о комплексном применении димефосфона, витамина Е и аллопуринола при лечении пневмонии с дизметаболическими нефропатиями у детей раннего возраста не отражают динамику показателей фосфолипидного обмена, перекисного окисления липидов, а также коррекции парциальных функций почек при пневмонии с мочевым синдромом.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика больных

Клиническое наблюдение проводили в течении 1995-1998 гг. в пульмонологическом и нефрологическом отделениях областной многопрофильной детской больницы г. Самарканда.

Нами проведен анализ архивных материалов 1003 детей, от 1 мес. до 3 лет, поступивших в стационар по поводу пневмонии.

Нами было установлено, что при пневмонии, осложненной кардиореспираторным синдромом М.С. встречался с частотой 177:1000, при обструктивном синдроме М.С. встречался в 64:1000, при нейротоксикозе в 88:1000, при интестинальном синдроме в 56:1000 случаев. При пневмонии протекающей с кардиореспираторным синдромом и с нейротоксикозом в 67:1000 случаев, с интестинальный и нейротоксикозом МС наблюдался в 24:100 Из них в 20 случаях развилась ОПН, в том числе с летальным исходом в 6 случаях. Длительность М.С. составила 6-15 дней, выписан с МС 208 детей. (таб.1)

Полученные данные позволили выявить частоту патологической реакции на составные элементы мочи (табл. 2). В структуре мочевого синдрома протенурия составила 51% ( $r = 0,51$ ), бактериурия ( $r = 0,52$ ). Салурия встречалась с частотой  $r = 1,12$ , эритроцитурия  $r = 0,64$ . Из сочетанных положительных реакций мочи чаще встречались эритроциты + соли ( $r = 0,53$ ) и лейкоциты + эритроциты + соли ( $r = 0,60$ ).

Исследования показали, что из 1003 госпитализированных больных пневмонией раннего возраста у 476 (47,5%), отмечался мочевого синдром.



## Частота мочевого синдрома у детей раннего возраста больных пневмонией

Показатели	Доношенные				Недоношенные				Всего
	0-1 года		1-3 лет		0-1 года		1-3 лет		
	М n=184	Д n=179	М n=159	Д n=151	М n=126	Д n=97	М n=59	Д n=48	
Пневмонии (всего) в том чис.	184	179	159	151	126	97	59	48	1003
Кардиореспираторный с <sup>-</sup> м <sup>+</sup> мочевой синдром	42	41	29	33	12	9	7	4	177
Обструктивный с <sup>-</sup> м <sup>+</sup> мочевой синдром	6	8	13	16	9	6	2	4	64
Нейротоксикоз с <sup>-</sup> м <sup>+</sup> мочевой синдром	11	13	14	18	16	12	2	2	88
Интенстиальный с <sup>-</sup> м <sup>+</sup> мочевой синдром	2	5	6	3	19	14	3	4	56
Кардиореспир + нейротоксикоз + мочевого синдром	11	8	11	4	14	11	6	2	67
Кардиореспир + интенстин + нейроток + мочевого синдром	1	3	3	1	7	6	2	1	24
в том числе ОПН	4	3	6	3	2	1	1	-	20
в том числе умерших	1	1	-	-	2	1	1	-	6
Длительность мочевого синдрома (дни)	6-8	7-11	4-5	5-7	9-12	13-15	6-8	6-9	-
Выписан с МС	34	36	33	32	22	18	16	17	208

### Характеристика мочевого синдрома у детей раннего возраста с пневмонией (в %)

Показатели	Возраст и пол				Всего n=476
	До 1 года = 248		До 3-х лет = 228		
	М n=130	Д n=118	М n=121	Д n=107	
Белок	12,0	13,0	12,0	14,3	51,3
Бактериурия (Бк)	13,0	14,0	12,1	13,2	52,3
Лейкоцибурия (Л)	13,1	14,2	12,1	12,1	51,5
Эритроцибурия (Э)	14,0	19,0	13,0	18,0	64
Салурия (С)	25,0	29,0	30,0	28,2	112,2
Л + Э + С	14,0	15,0	15,1	14,8	59,9
Л + С	13,1	13,0	12,0	12,4	50,5
Э + С	14,0	13,0	14,0	12,2	53,2

Таким образом, мочевой синдром при пневмонии отмечался проходящими транзиторными изменениями мочи. Детям назначали антибактериальную терапию по поводу пневмонии, пневмония у них излечивалась, а заболевание почек оставалось не диагностированным и, следовательно, соответствующей коррекции мочевого синдрома не проводилось.

В связи с изложенным нами проведено целенаправленное обследование 130 детей раннего возраста больных пневмонией с дисметаболической нефропатией. Структура нефропатии у детей с пневмониями представлена на рис 1.

Дисметаболический ПН у 54 детей (41,5%), дисметаболический ИН 46 детей (35,4%), МКБ у 21 детей (16%), тубулопатии у 3 детей (2,3%). А ОМС у 6 детей (4,6%). Так как у детей с АОМС и тубулопатией отмечены проявления вторичного ПН с салурией, то данная группа детей была отнесена при разработке в группу больных с дисметаболическим ПН. Мальчиков было 71, девочек было - 92. Мальчики страдали чаще ИН, МКБ, тубулопатией; девочки ДЗМН, дисметаболическим и первичными ПН, инфекцией мочевыводящих путей. Анализ структуры нефропатии при пневмонии у детей раннего возраста свидетельствует о том, что дисметаболические нефропатии занимают ведущее место в структуре нефропатии у детей. Таким образом, проведенные специальные исследования у детей с пневмониями подтверждают наличие дисметаболической нефропатии

у детей в раннем возрасте и склонность ее к латентному течению.

Диагностическими критериями при распределении больных на группы служили результаты клинического обследования, анализ спектра почечной и внепочечной патологии в родословной и биохимические исследования. Превышающими норму показателями считали уровень мочевой кислоты в крови свыше 0,242 ммоль/л, в моче свыше 4,13 ммоль/л, оксалатов более 110 ммоль/24 часа уратов 2,94 ммоль/24ч.

Клиническую группу из 46 больных дисметаболическим интерстициальным нефритом на фоне пневмонии выделили на основе наличия абактериального поражения почечной ткани, проявившегося микрогематурией от 3 до 5 в п/зрения, умеренной протеинурией от следов до 0,033 г/л. Чаще всего отмечались жалобы на периодическую пастозность век  $\bar{r} = 0,43$  (43%), у  $\bar{r} = 0,68$  (68%) отмечались симптомы интоксикации. Мочевой синдром характеризовался протеинурией от следовой до 0,66 г/л, у  $\bar{r} = 12$  больных пневмонией, лейкоцитурией от 8-10 до 20 в п/зрения, макрогематурией, у  $\bar{r} = 4$ -х. Уратная кристаллурия встречалась у  $\bar{r} = 42$  (42%), оксалатная – у  $\bar{r} = 0,38$  (36%), смешанная уратно-оксалатная – у  $\bar{r} = 0,22$  (22%). У 8 больных отмечались никтурия, относительная плотность мочи составляла 1009-1013.

Группа детей с дисметаболическим пиелонефритом на фоне пневмонии составила 63 больных. В анамнезе у этих больных отмечались частые респираторные инфекции, кишечные инфекции, глистная инвазия. У 12 детей выявлены проявления экссудативно-катарального диатеза. Симптомы интоксикации обнаружены у 16 больных, у 15 - пастозность век, у 12 дизурические явления. Мочевой синдром характеризовался протеинурией от 0,033 до 1,2 г/л, лейкоцитурией от 15-20 в п/зрения до сплошь, у 12 больных отмечалась микрогематурия.

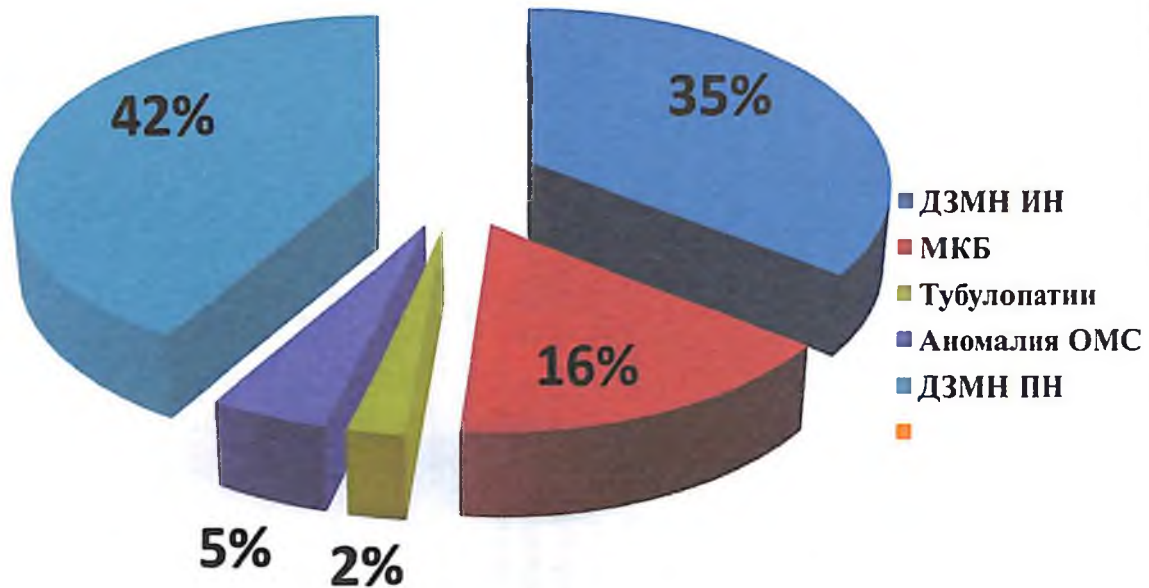


Рис.1. Нозологическая структура ДЗМН у детей при пневмонии

Олигоурия встречалась у 16 больных, никтурия - у 12 больных. Кристаллурия (мочевая кислота, ураты) выявлены у 63% больных, оксалурия - у 37%. При УЗИ почек у 15% выявлены пиелозктазия. Удвоение чашечно-лоханочной системы у 3 больных, врожденный гидронефроз у 2-х, мегауретер - у одного, т.е. у 10% больных развился вторичный обструктивный пиелонефрит, обусловленный врожденной аномалией органов мочевой системы. У 14 больных при УЗИ почек и мочевого пузыря выявлены отложения солей в паренхиме почек. Вторичный пиелонефрит был обусловлен дисметаболическими расстройствами. В ряде случаев, возможно, что определенные дисметаболические расстройства имеют вторичный характер, связаны с мембранолитическими процессами, происходящими в условиях анатомического и тканевого дизэмбриогенеза. У 5 больных пиелонефритом на фоне аномалии органов мочевой системы отмечались проявления острой почечной недостаточности - олигоанурия до анурии (1-3 суток), азотемия с нарастанием уровня мочевины до 12 ммоль/л, креатинина до 0,120 ммоль/л. Диагноз пиелонефрита подтверждался бактериурией свыше 100 000 микробных тел в 1 мл мочи, при посеве мочи преобладала речная палочка, протей, стафилакокк. Длительность мочевого синдрома составляла от 15 дней до 1 месяца. У 7 больных в гемограмме выявлена анемия, лейкоцитоз у 10, повышение СОЭ от 15 до 45 мм/час встречалось у 15 больных пневмонией.

У 21 больных на фоне пневмонии была диагностирована мочекаменная болезнь, в анамнезе у двоих отмечалось самопроизвольное отхождение камней, диспепсия в раннем грудном возрасте, у двоих больных отмечался энтеробиоз. В эту же группу можно было включить 3-х больных с врожденной тубулопатией - почечным тубулярным ацидозом с двухсторонними множественными камнями почек. У всех у них отмечался мочевой синдром в виде умеренной протеинурии, значительной лейкоцитурией, микромакрогематурией, кристаллурией. Длительность мочевого синдрома была значительна, несмотря на проводимое антибактериальное лечение.

Таким образом, дисметаболически нефропатии на фоне пневмонии у детей раннего возраста характеризуется латентным течением с манифестацией заболевания на фоне пневмонии, респираторно вирусной патологии, наличием симптомов интоксикации, дизурическими проявлениями, энурезом, олигурией,

никтурией, уратно-оксалатной кристаллурией. Высокий процент больных с пиелонефритом на фоне ама-лии органов мочевой системы, у которых быстро развивалось нарушение гомеостаза организма с развитием острой почечной недостаточности.

Проведенный анализ историй развития болезни у наблюдаемых больных раннего возраста показал, что все больные ДЗМН: МКБ, ИН, ПН, АОМС не направлялись в специализированный нефрологический стационар и впервые выявлены при целенаправленном обследовании на фоне пневмонии.

Учитывая высокую частоту мочевого синдрома при пневмонии у детей раннего возраста и склонность их к развитию почечной патологии и влияние патологии беременности на формирование метаболических нарушений нам представился интерес изучить состояние здоровья матерей во время беременности и акушерский анамнез в исследованных группах (таб.3).

В анамнезе детей с ПН на фоне пневмонии, как представлено в таблице 4 с наибольшей частотой встречались отягощенное течение беременности ( $r=0,55$ ), заболевания почек у матерей ( $r=0,47$ ), гепатобилиарная патология ( $r=0,48$ ), гипертония ( $r=0,53$ ), гипотония ( $r=0,4$ ), ОРВИ в период беременности ( $r=0,5$ ), заболевания ССС ( $r=0,43$ ), в то время как у больных детей с ИН на фоне пневмонии чаще предшествовало заболевание хронического тонзиллита ( $r=0,6$ ), у больных с МКБ на фоне пневмонии выявлена большая отягощенность по сравнению с контролем заболеваниями ССС (в 4 раза), гипертонией ( $r=0,25$ ), заболеваниями ЖКТ (в 3 раза), почек ( $r=0,4$ ).

У матерей детей с ПН на фоне пневмонии чаще встречался токсикоз в течении I и II половины беременности ( $r=0,6$ ) и значительно реже ( $r=0,25$ ) при МКБ. Высока также была угроза прерывания беременности в этих группах ( $r=0,5$  и  $0,4$  соответственно) и выкидыши в анамнезе ( $r=0,4$  и  $0,5$ ). Из выше изложенного следует, что ведущими факторами риска развития нефропатий в раннем возрасте являлись как наследственная предрасположенность, так и воздействия различных вредных факторов на плод в антенатальном периоде.

Также привлекают внимание сведения о соотносительной роли наследственных факторов в развитии дизметаболических нефропатий у детей. Степень предрасположенности к нефропатиям значительно зависит от степени родства.

Нами проанализированы данные родословных пробандов с

Нефронатии обменного генеза на фоне пневмонии и методы корректирующей терапии различными нефропатиями, родственниками 1 степени родства, сведения о более отдаленных родственниках получены преимущественно путем перекрестного опроса и изучения соответствующей медицинской документации.

**Таблица 3**

**Состояние здоровья до беременности и акушерский анамнез матерей больных детей пневмонией на фоне дзми**

**(Частота признака)**

ПОКАЗАТЕЛИ	Контроль n=15	Группы больных пне		
		ИН n=46	ПН n=63	МКБ n=21
Практически здоровые	0,9	0,75	0,7	0,6
Патология ЖКТ	0,1	0,15	0,28	0,3
Гипертония	-	0,2	0,58	0,25
Гипотония	-	0,2	0,4	0,5
Заболевания ССС	0,05	0,06	0,43	0,2
Аллергозы	0,1	0,1	0,5	0,25
Хронический танзиллит	0,2	0,6	0,3	0,4
Гепато-биллиарная патология	0,1	0,08	0,48	0,2
Заболевания почек	-	0,06	0,47	0,4
ОРВИ в период беременности	-	0,1	0,5	0,35
Токсикоз беременности: в течение I-II половины беременности	-	0,05	0,6	0,25
Угроза прерывания беременности	-	0,06	0,5	0,4
Выкидыши в анамнезе	-	0,08	0,4	0,5

**Состав исследуемых родословных и частота заболевания омс**

Нозологическая группа	<b>СТЕПЕНЬ РОДСТВА К ПРОБАНДУ</b>					
	I степень			II ст	III ст	ВСЕГО
	родители	сисбы	всего			
Контроль n=20	56 (1)	64 (3)	120	117	369	606
	1,8%	1,9%	(4)	(4)	(8)	(16)
			3,3%	3,4%	2,2%	2,6%
ПН n=54	21 (6)	46 (9)	64	118	119	301
	28,5%	20,9%	(15)	(8)	(6)	(29)
			23,4%	6,8%	5,0%	9,63%
ИН n=46	35 (8)	67	102	142	161	405
	22,8%	(11)	(19)	(11)	(8)	(38)
		16,4%	18,6%	7,74%	4,96%	9,38%
МКБ n=21	25 (5)	56 (7)	81	102	96 (3)	279
	20%	12,5%	(12)	(8)	3,2%	(23)
			14,8%	7,84%		5,73%

**ПРИМЕЧАНИЕ:** в скобках указано общее число лиц с заболеванием ОМС

Как видно, из табл. 4 процент заболевания органов мочевой системы оказался значительным, составив соответственно при ПН 9 63%; МКБ 5,73% и ИН 9,38%, по сравнению с контрольной группой 2,6%.

Уровень заболеваемости нефропатиями в генеалогии зависел от степени родства к пробанду. Так среди родственников I степени родства, детей с оксалатно- кальциевым литиазом больных нефропатиями родственников оказалось 14,8% (12 из 81), с пиелонефритом 23,4% (15 из 64), среди родственников II степени родства 7,84% (8 из 102) и 6,8% (8 из 118) и III степени родства 3,2% (3 из 96) и 5,0% (6 из 119), что превысило показатели в контрольной группе, где в зависимости от степени родства наблюдалась следующая частота: I степени родства 3,3%(4 из 120), II степени 3,4% (4 из 117) и III степени родства 2,2% (8 из 369). Отмечаемое превышение частоты заболеваний ОМС в семьях больных пробандов по сравнению с контролем (среди родственников I степени родства в 8-10 раз, II-III степень родства в 3-5 раз) свидетельствуют о важной роли генетических факторов в развитии нефропатий в раннем возрасте.



Учитывая, что малые аномалии развития соединительной ткани (МАР) являются универсальным маркером нестабильности системы соединительной ткани и могут указывать на высокий риск формирования врожденной и наследственной почечной патологии, нами проведен анализ частоты МАР у больных с дисметаболическими расстройствами. Наиболее часто встречающимися внешними стигмами дизэмбриогенеза были: широкая переносица ( $\chi=0,7$ ), эпикант ( $\chi=0,6$ ), аномалия ушной раковины ( $\chi=0,6$ ), низко расположенное пупочное кольцо ( $r=0,5$ ), гипертелоризм ( $r=0,6$ ); глаз  $r=0,3$  и сосков  $r=0,3$ .

Таким образом, пневмонии являются провоцирующим фактором в манифестации скрыто протекающей почечной патологии у детей раннего возраста, в основе которой лежат как врожденные и наследственные аномалии органов мочевой системы, так и дисметаболические расстройства, осложняющиеся развитием интерстициального нефрита и вторичного пиелонефрита. Данное обстоятельство требует проведения тщательного обследования каждого больного с пневмонией и наличием мочевого синдрома на предмет выяснения особенностей метаболического статуса, выявление аномалий развития ОМС с последующей их коррекцией.

## 2.2. Объем и методы исследования.

Парциальные функции почек и анализ предрасполагающих факторов проводились у 130 детей, страдающих различными формами дизметаболической нефропатии на фоне пневмонии и у 20 больных пневмонией без поражения почек.

У выявленных больных с наличием мочевого синдрома анализировалось течение беременности и родов у матерей, особенности адаптации и развития в неонатальном и грудном возрасте, перенесенные и сопутствующие заболевания. Проводился генеологический анализ их родословных, количественное исследование мочевого осадка, проба Нечипоренко, бактериологическое исследование мочи.

Дальнейшее уточнение диагноза проводилось в условиях специализированного нефрологического стационара. Здесь кроме общепринятых в нефрологических стационарах биохимических исследований (бактериурия, исследования мочевого осадка, клиренс эндогенного креатинина, общего белка и белковой фракции), проводилась экскреторная урография, УЗИ почек.

Функция клубочкового аппарата почек, т.е. клубочковая фильтрация оценивалась по клиренсу эндогенного креатинина по Van Slyke. О состоянии канальцевых функций почек судили по осмолярности мочи криоскопическим методом на аппарате ОМК 1 Ц-01, уровню суточной экскреции аммиака (по Conway) [1551], титруемых кислот [127].

Тубулярную реабсорбцию мочевой кислоты определяли по формуле Nordin и Frozer (1954).

$$\%TRx = 100\left(1 - \frac{Ux \cdot Per}{Px \cdot Ucr}\right)$$

где TRx – величина канальцевой реабсорбции исследуемого вещества в моче (%)

Ux – уровень исследуемого вещества в моче (ммоль/с)

Ucr – содержание креатинина в суточной моче (ммоль/с)

Per – содержание креатинина в сыворотке крови (ммоль/л)

Px – концентрация исследуемого вещества в сыворотке крови (ммоль/л)

Количественное определение оксалатов в моче проводилось по Н.В.Дмитриевой [34]. Содержание мочевой кислоты в крови и суточной моче определяли по методу Мюллера-Зейферта, основанному на колориметрическом определении мочевой кислоты с фосфорновольфрамовым реактивом Фолина, состоящим из вольфрамвокислого натрия и ортофосфорной кислоты [64]. Для определения суточного выделения уратов с мочой применяли метод Гопкинса в описании О.В.Травинной [124]. Принцип основан на том, что мочевая кислота осаждается в моче в виде аммонийной соли. Полученный осадок разлагается крепкой  $H_2SO_4$ , мочевая кислота в 100 мл мочи титруется, 0,04 N раствором  $KMnO_4$  до появления слабозименовой окраски. Расчет проводится по формуле:  $(\text{Кол-во } KMnO_4 \times 3) + 3) \times \text{Диурез} = \text{мг уратов в сутки}$ . Показатель эндогенного образования мочевой кислоты [110] вычислялся методом извлечения МК сыворотки  $\times$  экстрекция МК (мг/кг).

Общие липиды определяли с применением набора Вио-Ла-тест производства Лахема (Чехословакия). Принцип метода основан на взаимодействии липидов после гидролиза серной кислотой с фосфорнованилиновым реактивом с образованием красного окрашивания.

Спектр липидов сыворотки крови после экстрагирования липидного экстракта смесью Фолча (хлороформ - матанол 2:1) определяли

методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silyfol-254 с последующей денситометрией на денситометре "Карл-Цейс-Иене" (ГДР). Определяли содержание следующих фракций: фосфолипиды, незестерифицированные жирные кислоты, триглицериды, эфиры холестерина.

Структурно-функциональное состояние цитомембран оценивалось по фосфолипидному спектру мембран эритроцитов, который определяли методом ТСХ на силуфолу по В.И.Крылову [70] в системе хлороформ-метанол-вода (65:25:4) с последующим проявлением фракций опрыскиванием 2% раствором фосфорно-молибденовой кислоты и нагреванием пластин до 100° С в течении 10 минут. Идентификация фосфолипидов проводилась по цветным реакциям и стандартам. Определяли следующие фракции фосфолипидов - лизофосфотидилхолин, фосфотидилэтаноламин, сфингомиелин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию диеновых конъюгат (ДК) ненасыщенных жирных кислот и малонового альдегида (МДА) [118].

Общая фосфолипазная активность эритроцитов определялась по методу Х.Брокерхофа и Р.Дженсена [150]. Сущность метода заключается в гидролизе эндогенными фосфолипазами преимущественно А2 лецитина (фосфатидилхолина). Накопление при этом среде лизолецитина вызывает токсический гемолиз эритроцитов. Для характеристики состояния активности фосфолипаз почечной ткани мы определяли в моче активность фосфолипазы А2 по С.А.Тужилиной и А.И.Салуэнья [125].

Примененный комплекс исследований позволил нам достоверно оценить метаболический статус, состояние цитомембран и функцию почек у больных пневмонией детей раннего возраста.

Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента и считалось достоверными при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ЭКСКРЕЦИЯ С МОЧОЙ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ С ДИЗМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НЕФРОПАТИЯМИ

Учитывая полиэтиологичность факторов поражения почечной ткани при пневмонии: инфекционные агенты (вирусы, бактерии, гепоксии), гипоксию, метаболический и гемодинамические нарушения, ятрогенные факторы (антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты), нами предпринята попытка выделить особенности поражения почек у больных пневмонией на фоне дизметаболических нефропатий.

Нами изучены парциальные функции почек у 20 больных с пневмонией, имеющих дизметаболические нефропатии (ДЗМН) и 20 больных пневмонией без дизметаболических нефропатий (ДЗМН) (таб.5). У всех больных с пневмонией отмечалась тенденция к снижению суточного диуреза, а у больных пневмонией с ДЗМН нарушениями достоверно снижалось до  $0,370 \pm 0,013$  по сравнению со здоровыми детьми  $0,450 \pm 0,038$  ( $p < 0,001$ ) и у больных пневмонией без ДЗМН  $0,430 \pm 0,021$  ( $p < 0,05$ ). Снижение клубочковой фильтрации обнаружено у больных пневмонией с ДЗМН до  $0,97 \pm 0,17$  мл/сек ( $p < 0,05$ ), что, по-видимому, связано с гемодинамическими нарушениями на фоне инфекционно-токсического поражения легких, гипертермии, микроциркуляторных расстройств.

Выявлено значительное снижение экскреции аммиака у больных пневмонией с ДЗМН  $29,0 \pm 1,18$  ммол/с по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,001$ ) и у детей с пневмонией без ДЗМН  $42,0 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ).

Уменьшение экскреции титруемых кислот до  $23,37 \pm 4,25$  ммол/с по сравнению показателями у здоровых детей  $51,0 \pm 2,8$  ммоль/о ( $p < 0,001$ ) и у детей с пневмонией без ДЗМН  $48,8 \pm 2,2$  ( $p < 0,05$ ).

Снижение показателей ацидоаммиогенеза у больных пневмонией с ДЗМН свидетельствует о канальцевых почечных дисфункциях вызывающих нарушение адаптационно-компенсаторных функций организма в условиях гипоксии, что усиливает метаболический ацидоз при пневмониях.

Значительное увеличение экскреции оксалатов с мочей выявлено у детей пневмонией с ДЗМН до  $244,0 \pm 1,8$  мкмоль/о по сравнению со здоровыми детьми  $110,0 \pm 10,5$  ( $p < 0,001$ ), и с группой детей пневмонией без ДЗМН  $130,0 \pm 11,5$  ( $p < 0,05$ ), что, возможно,

носит характер вторичной оксалурии, являющейся результатом нестабильности цитомембран почечного эпителия на фоне интоксикации организма, гипоксии, электролитных нарушений, сопровождающих развитие воспалительного процесса в легких.

Таблица 5

**Парциальные функции почек и экскреция нефротоксических метаболитов у больных пневмонией с дзми и без дзми**

Показатели	Здоровые дети n=15	Больные пневмонией	
		с ДЗМН	без ДЗМ
Диурез (л)	0,450±0,036	0,430±0,021 p<0,05	0,370±0,013 p<0,001
Клубочковая фильтрация (мл/сек)	1,64±0,08	1,50±0,09 p<0,05	0,97±0,17 p<0,001
Оксалаты (ммол/с)	110,0±10,5	130,0±11,5 p<0,05	244,0±1,8 p<0,001
Ураты (ммол/с)	2,94±0,24	3,18±0,20 p<0,05	6,9±0,22 p<0,001
Мочевая кислота (ммол/с)	4,13±0,21	3,18±0,20 p<0,05	6,9±0,22 p<0,001
Аммиак (ммол/с)	46,8±1,2	42,0±1,2 p<0,05	29,0±1,18 p<0,001
Титруемая кислотность (ммол/с)	51,0±2,8	48,8±2,2 p<0,05	23,37±4,25 p<0,01
Осмолярность (ммол/с)	627±61,7	648±19,0 p<0,05	920,00±26,5 p<0,001

p - достоверность различий показателей относительно здоровых и больных детей.

Учитывая, что у 2/3 больных пневмонией с мочевым синдромом отмечалась наследственная отягощенность по нарушению обмена щавелевой кислоты и мочевой кислоты, что выявлено путем изучения родословных и перекрестного опроса родственников, повышенная экскреция оксалатов и уратов на ряду с уратно и оксалурия –

уратурия, являющаяся результатом наследственной нестабильности цитомембран.

У больных пневмонией с ДЗМН отмечалось почти двухкратное возрастание экскреции уратов и мочевой кислоты, соответственно  $6,9 \pm 0,36$  ммоль/с по сравнению с показателями у здоровых детей ( $p < 0,001$ ) и детей с пневмонией без ДЗМН  $3,18 \pm 0,20$  ( $p < 0,05$ ) и  $5,2 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ) и  $5,2 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). Увеличения экскреции уратов и мочевой кислоты можно связать с усилением катаболических процессов на фоне гипертермии, гипоксии и распадом пуриновых оснований, что вызывает увеличение уровня мочевой кислоты в крови.

Таким образом, функциональные нарушения почек свойственны пневмонии у больных пневмонией без ДЗМН концентрация нефротоксических метаболитов (уратов, оксалатов, МК) не достигает величин, оказывающих нефротоксическое действие, и по мере проведения направленной терапии пневмонии, диеты и водного режима снижалась концентрация уратов, оксалатов, мочевой кислоты, чему соответствовало исчезновение таких клинических проявлений как пастозность век, лица, нормализация диуреза.

Следует отметить, что у больных нефропатией обменного генеза с наследственной отягощенностью при наложении пневмонии выявляются нарушения парциальных функции почек – олигоурия, снижения показателей ацидоаммонийного генеза и повышения нефротоксических метаболитов, оксалатов, уратов, мочевой кислоты, тем самым оказывает нефротоксическое действие. Это возможно объясняется нарушением процесса адаптации на клеточном уровне как следствие индивидуальной неадекватной реакции на воздействия стрессового индивидуального фактора в данном случае инфекции. Повреждение мембранных структур почечных канальцев может привести к вторичным изменениям процессов секреции и реабсорбции в канальцах, вызывая развитие вторичных тубулопатий.

Изучение парциальных функций почек в зависимости от нозологических форм дизметаболических нефропатий проведено у детей больных пневмонией с обменными нарушениями (табл. 6).

Как видно из таблицы 6, суточная экскреция аммиака значительно снижались при дизметаболическом ИН  $23,6 \pm 3,9$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ) и МКБ  $29,6 \pm 3,2$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ) и при ПН  $33,8 \pm 2,6$  ( $p < 0,05$ ), по сравнению со здоровыми детьми. Наиболее выраженное снижение экскреции титруемых кислот отмечалось при ИН  $19,2 \pm 7,9$

### Нефропатии обменного генеза на фоне пневмонии и методы коррекционной терапии

ммоль/с  $\times 1,73 \text{ м}^2$ , ( $p < 0,05$ ) и при ПН и МКБ составило соответственно  $24,7 \pm 3,85$  ммоль/с и  $26,2 \pm 4,7$  ммоль/с ( $p < 0,01$ ).

Наиболее высоким показателем осмолярности мочи отмечалось у больных с МКБ  $976 \pm 62,6$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ), ИН  $898 \pm 62,5$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ) и ПН  $886 \pm 58,74$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми детьми  $627 \pm 61,7$  ммоль/с.

Таким образом, снижение функции ацидоаммиогенеза выявлено в группе больных с ИН, по сравнению с больными с ПН и МКБ, что характеризует напряженность компенсаторно-адаптационных возможностей почек по поддержанию кислотно-основного состояния (КОС) организма в условиях тканевой гипоксии, дыхательного и метаболического ацидоза при пневмонии.

Увеличение экскреции нефротоксических метаболитов (оксалатов) отмечена при ПН  $226,0 \pm 23,0$  мкмоль/с ( $p < 0,05$ ), МКБ  $262,7 \pm 49,8$  мкмоль/с ( $p < 0,01$ ) и ИН  $243,2 \pm 28,4$  мкмоль/с ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми детьми. Экскреция уратов при ПН составило  $6,22 \pm 0,52$  ммоль/с ( $p < 0,01$ ), МКБ  $8,3 \pm 1,32$  ( $p < 0,001$ ), ИН  $6,36 \pm 0,26$  ммоль/с ( $p < 0,001$ ), по сравнению со здоровыми детьми. Экскреция мочевой кислоты наиболее высока у больных при пиелонефрите  $7,1 \pm 0,3$  ммоль/с ( $p < 0,01$ ), при МКБ  $6,26 \pm 0,53$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ) и ИН  $6,55 \pm 0,37$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ), по сравнению со здоровыми детьми  $4,13 \pm 0,21$  ммоль/с.

Имеющиеся изменения функции ацидоаммиогенеза, связаны с повышением экскреции нефротоксических метаболитов, на фоне наследственной отягощенности семейного анамнеза по обмену МК, оксалатов. Интоксикации, обезвоживание, дыхательная недостаточность и гипоксии на фоне пневмонии, усугубляющее обменные нарушения, приводят к расстройству гомеостатических функции почек.

Соответственно возрастает и опасность нефротоксического действия уратов и оксалатов на почки. Резкое возрастание концентрации уратов и оксалатов на фоне пневмонии у детей с обменными нарушениями создает угрозу тубулярной обструкции с последующим ухудшением оттока мочи, вплоть до развития почечной недостаточности. Клинически у таких детей отмечались пастозность век, лица, снижения диуреза - до олигоурии.

Таблица 6.

Парциальные функции почек и экскреция с мочой ряда нефротоксических метаболитов при нефропатиях у детей раннего возраста при пневмонии

Показатели	Здоровые n=20	Больные пневмонией		
		n=54	n=21	n=46
Диурез (л)	0,45±0,036	0,370±0,03 p<0,05	0,360±0,02 p<0,05	0,380±0,04 p<0,05
Клубочковая фильтрация (мл/сек)	1,64±0,08	0,98±0,07 p<0,001	0,93±0,14 p<0,001	1,0±0,07 p<0,01
Оксалаты (ммол/с)	110,0±10,5	226,0±23,0 p<0,001	262,7±49,8 p<0,01	243,2±28,4 p<0,05
Ураты (ммол/с)	2,94±0,24	6,22±0,52 p<0,001	8,30±1,32 p<0,001	6,36±0,26 p<0,001
Мочевая кислота (ммол/с)	4,13±0,21	7,1±0,3 p<0,01	6,26±0,53 p<0,05	6,55±0,37 p<0,05
Аммиак (ммол/с)	46,8±1,2	33,8±2,6 p<0,05	29,6±3,2 p<0,05	23,6±3,9 p<0,05
Титруемая кислотность (ммол/с)	51,0±2,8	24,7±3,85 p<0,05	26,2±4,7 p<0,01	19,2±7,9 p<0,05
Осмолярность (ммол/с)	627±61,7	886±58,74 p<0,05	976±62,6 p<0,05	898±61,5 p<0,05

Таким образом, выраженные изменения канальцевых функций почек у детей раннего возраста, больных дизметаболическими нефропатиями, недостаточность их адаптивных реакций в условиях гипоксии и особенно при воздействии инфекции, видимо, являясь факторами, влияющими на течение пневмонии, способствуют хронизации патологического процесса в почках и увеличивают риск



развития у них интерстициального нефрита, микрокристаллизации, камнеобразования.

Представляет интерес изучение особенности обмена мочевой кислоты у больных пневмонией с уратными нефропатиями в раннем возрасте (таб. 7). Выявлено почти 2-х кратное превышение уровня МК в крови до  $0,432 \pm 0,02$  ммоль/л у больных пневмонией с уратными нефропатиями по сравнению со здоровыми детьми  $0,242 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Экскреция мочевой кислоты с мочой также увеличивалась у больных пневмонией с уратной нефропатией  $6,26 \pm 0,98$  ммоль/сут по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,05$ ). При пересчете на кг массы тела к больных пневмонией с уратной нефропатией раннего возраста 3-х кратное превышение концентрации МК в моче  $0,77 \pm 0,091$  ммоль/кг/с по сравнению со здоровыми детьми  $0,27 \pm 0,02$  ммоль/кг/с ( $p < 0,001$ ).

Концентрации МК в моче у больных пневмонией с уратной нефропатией раннего возраста имело тенденцию к повышению  $2,07 \pm 0,3$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ). Показатель эндогенного образования МК также имел тенденцию повышения до  $9,55 \pm 0,01$  по сравнению показателями у здоровых детей  $8,69 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$ ), что указывает на усиление катаболических процессов, распад нуклеоцидов клеток на фоне гипоксий, ацидоза при пневмонии.

В тоже время клиренс МК у больных пневмонией с ГУ имел более низкие показатели  $3,04 \pm 0,30$  мл/мин по сравнению со здоровыми детьми  $5,49 \pm 0,66$  ( $p < 0,001$ ), что, возможно, связано со снижением фильтрационной функции почек, низким диурезом, так как часть жидкости терялось с перспирацией и через кожу при гипертермии.

Тубулярная реабсорбция МК (ТР МК) у больных пневмонией с ГУ составило 70%, что выше по сравнению со здоровыми детьми раннего возраста, у которых данный показатель составил 51%. У здоровых детей старшего возраста ТР МК выше-91,3%. Повышенная реабсорбция МК в канальцах почек, по-видимому, способствует поддержанию высокого уровня МК в крови.

Таблица 7

**Показатели мочевой кислоты в крови и моче у больных  
уратной нефропатии при пневмонии**

Показатели группы больных	МК крови моль/л	МК мочи моль/с	Клирено МК мл/мин	Пок-ль эндог образ. МК	МК мочи моль/кг/с	МК в 100 мл мочи ммоль/с	ТР МК %
<b>Здоровые дети n=20</b>	0,242±0,01	4,13±0,24	5,49±0,66	8,69±0,40	0,27±0,02	1,34±0,7	51
<b>Больные пнев- монии с уратной нефропатией n=20</b>	0,432±0,02 p<0,001	6,26±0,98 p<0,05	3,04±0,30 p<0,001	9,55±0,10 p<0,05	0,77±0,091 p<0,001	2,07±0,3 p<0,05	70

p - достоверность различий показателей относительно здоровых и больных детей.

Таким образом, у больных пневмонией с нарушением пуринового обмена обнаружено повышение уровня МК в крови, моче, более выраженное у больных пиелонефритом. В генезе гиперурикемии, возможно, имеет место повышение эндогенного синтеза МК вследствие катаболической направленности обмена веществ, распада нуклеотидов клеток на фоне вирусно-бактериального поражения легочной и почечной ткани. Повышение концентрации МК в моче, наряду с усиленной экскрецией МК и уратов, оксалатов вызывает поражение канальцевого эпителия почек, развитие интерстициального процесса в почках. Тубулярная закупорка кристаллами уратов и МК может приводит к развитию ОПН.

Снижение клиренса МК у больных пневмонией раннего возраста указывает на недостаточность секреторных механизмов по выделению МК вследствие нарушения реабсорбционно-фильтрационных процессов.

С целью патогенетической оценки ГУ у больных пневмонией с мочевым синдромом нами анализировались типы ГУ: одновременно оценивались показатели МК в крови, моче, клиренс МК (рис. 3). Метаболический тип ГУ выявлен у 12 больных (60%), максимальные показатели МК в крови и моче составили  $0,559 \pm 0,03$  ммоль/л и  $10,57$  ммоль/л соответственно, клиренс МК равен  $5,5$  мл/мин, т.к. к показателям у здоровых детей.

Почечной тип ГУ отмечался у больных (40%), при котором наблюдались минимальные показатели суточной урикозурии  $4,39 \pm 0,28$  ммоль/л, что совпадало с показателями у здоровых детей, клиренс МК составлял  $2,76 \pm 0,76$  мл/мин.

Таким образом, у больных пневмонией с мочевым синдромом преобладал метаболический тип гиперурикемии, указывающий на повышение биосинтеза МК и усиленную ее экскрецию. Мочевой синдром при метаболическом типе характеризовался значительной кристаллурией (оксалаты, ураты, МК), лейкоцитурией, микрогематурией.

При почечном типе ГУ отмечалось снижение выделения МК почками вследствие нарушения секреторных и фильтрационных механизмов почек, что требует применения урикозурических препаратов. Установление типов ГУ у больных пневмонией помогает выявить и определить патогенетическую сущность ГУ и провести дифференцированную терапию мочевого синдрома при пневмонии.

В качестве иллюстрации приводим в пример выписку из

истории болезни №12117 больной Аликуловой Гульчеры 1 год 8 мес. Девочка ст 3 беременности 2 родов. На втором месяце беременности мать перенесла цистит. Беременность протекала с нефропатией во II-ой половине. Роды срочные, с массой тела 3000 г, длина 52 см. До 1 год 6 мес. развивалась удовлетворительно.

Ввозраст 1 год 6 месяцев ребёнок заболел: повысилась температура, отмечалась рвота ацетонемическая, появилась одышка, затрудненное дыхание, кашель, беспокойство, сменяющееся вялостью, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита.

Объективно состояние ребенка средне-тяжелое сознание ясное. Одышки (54 раз в минуту), цианоз носогубного треугольника. Зев гиперимирован. В легких аускультативно жесткое дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы. Границы сердца не изменены, тахикардия. Тоны приглушаны. Пульс 110 в мин. Живот вздутый, печень -1,5 см, селезенка не увеличена. Стул жидкий, 2 раз в день. Мочепускание свободное. Анализ крови от 11/XI-95 года Эр-3,6\*10<sup>12</sup> г/л; Нв - 110,0 цвет.показ. - 0,9; лейкоц. - 10,2 \* 10<sup>9</sup> г/л; с-я - 40%; лимф. - 48%; мон. - 7%;

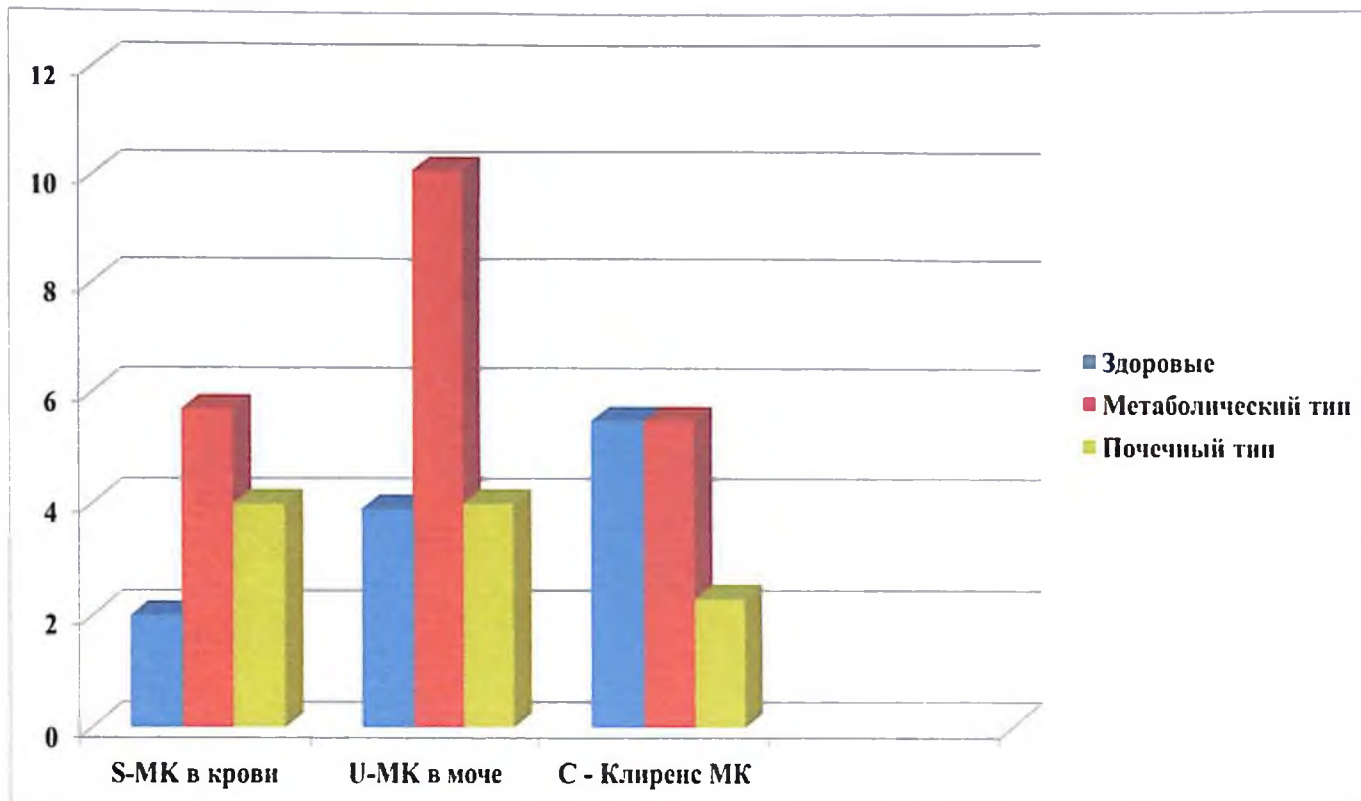


Рис.2. Показатели МК в крови, моче и клиренс МК у больных пневмониям уратной нефропатией

СОЭ – 45 мм/ч. Анализ мочи от 11/XI-95 г белок – 0,033 г/л; лейкоциты в большом количестве; эрит.-5-6-7 в поле зрения; соли ураты, оксалаты. Анализ кала от 10/XI-95 г слизь, единичные лейкоциты. Биохимический анализ креатинин крови - 88,5 мкмоль/л, холестерин крови - 3,2 мкмоль/л, мочевины крови - 6,9 ммоль/л; остаточный азот – 13,5 ед.

Установлен диагноз: Пневмония сегментарная, острое течение, осложненный интестинальным синдромом. ДН 1 степени. В связи с чем получала лечение антибиотиками, дезинтоксикационную терапию, гармонотерапию, витаминотерапия и др. Состояние девочки улучшилось, температура нормализовалась, однако при повторном исследовании мочи выявлены изменения в виде протеноурии 0,033г/л, лейкоцитурия 7-15 в п/эр, гематурия до 10 свежих эритроцитов в п/эр, солиураты и оксалаты. Пробы Нечипоренко лейкоциты  $6,0 \cdot 10^9$  г/л, эритроциты  $4 \cdot 10^{12}$  г/л. Ребенок переведен в нефрологическое отделение ОДМБ где обнаружены те же изменения. Установлен диагноз «Острый пиелонефрит». Проведено лечение антибактериальными препаратами, витаминотерапией. Ребенок выписан домой с «остаточным» мочевым синдромом. Через 6 месяцев после лечения мать повторила анализ мочи в условиях поликлиники и были выявлены изменения в виде протеурии (0,033 г/л), лейкоцитурии (7-15 в п/эр), гематурии (до 8-10 скжых эрит. в п/эр). Ребёнок вновь направлен в ОДМБ для стационарного лечения, в связи с свособразным течением синдрома).

Самочувствие ребенка при поступлении в стационар удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Правильного телосложения, удовлетворительной упитанности. В легких вазекулярное дыхание, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, безболезненна. Признаков дизэмбриогенеза не обнаружено. В моче белок 0,165 г/л, проба Нечипоренко  $9,0 \cdot 10^9$  л, эрит. –  $7,6 \cdot 10^{12}$  л/сутки, соли уратов в большом количестве. При бактериологическом исследовании мочи обнаружен негемолитический стафилококк в количестве 10000 бактерии в 1 мл мочи. Остаточный азот крови 13,96 ммоль/л, холестерин 5,72 ммоль/л, уровень мочевой кислоты в крови 0,307 ммоль/л, в моче 7,9 ммоль/л. Дневной диурез 312 мл, ночной 164 мл. Колебание удельной плотности мочи 1020-1030. Среднесуточный клиренс эндогенного креатинина  $64 \text{ мл/мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ . Аммиак 36,5 ммоль/сек, титруемая кислотность 41,92 ммоль/сутки, осмолярность мочи 800мл/сут

На УЗИ от 18/V-96 г. расположения почек и их размеры обычные, расширение чашечно-лоханочной системы слева, там же намечается небольшой перегиб мочеточника без нарушения оттока мочи. В паренхиме почек - эхопозитивные включения.

Из анамнеза родословной выяснено, что мать страдает пиелонефритом, отец - МКВ, бабушка по линии матери страдает полиартритом, ожирением, гипертонической болезнью, двоюродная сестра 8 лет - нервно-артритическим диатезом. Как видно из родословной у большинства обследованных родственников выявлены аналогичные имеющиеся у пробанда заболеваниями с нарушением обмена веществ. На основании данных генеологического анамнеза и комплексного-биохимического обследования у девочки был установлен диагноз: Дизметаболическая нефропатия, осложненная вторичным пиелонефритом. Гиперурикемия, уратурия.

Таким образом, на примере данного больного можно демонстрировать то положения, что нарушение обмена носит генетически детерминированный характер и большая отягощенность отмечается по материнской линии. Проявление нарушений в родословной полиморфны (ожирение, холецистит, отложение солей в суставах, гипертоническая болезнь, мочекаменная болезнь). Наиболее часто проявляется поражение почек: у взрослых по типу пиелонефрита, как у матери и у бабушки по линии матери, а у детей в виде нервно-артритического диатеза.

Выявление нефропатии на фоне воздействия стресс фактора, в данном случае пневмонии, позволяет отнести данное состояние как одно из проявлений полиорганной мембранопатии.

#### ГЛАВА 4. МЕМБРОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ДИЗМЕТОБОЛИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ПНЕВМОНИИ

Особенности метаболизма липидов и состояния стабильности клеточных мембран у детей раннего возраста больных пневмонией с поражением почек специально не изучались. В связи с этим нами изучен спектр липидов сыворотки крови у больных пневмонией с ДЗМН – 20 детей и у 20 детей пневмонии без ДЗМН (таб. 8). Как видно из таблицы 8 у больных пневмонии с ДЗМН выявлено увеличение уровня общих липидов в среднем до  $6,78 \pm 0,19$  г/л при уровне у здоровых детей  $4,6 \pm 0,13$  ( $p < 0,05$ ) и у детей с пневмонией без ДЗМН  $5,9 \pm 0,21$  ( $p < 0,005$ ). Уровень восволипидов в сыворотке крови у больных пневмонией с ДЗМН имел тенденцию к снижению  $2,8 \pm 0,12$  ( $p < 0,05$ ), по сравнению со средними значениями у здоровых детей  $3,2 \pm 0,12$  и у детей с пневмонией без ДЗМН  $3,0 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$ ). Показатели СХС и НЭЖК достоверно повышались у больных пневмонией с ДЗМН ( $p < 0,05$ ), по сравнению с здоровыми детьми ( $p < 0,05$ ) и у детей с пневмонией без ДЗМН ( $p < 0,05$ ), в то время как фракция ЭХС снижалась до  $43,5 \pm 0,54\%$  при уровне  $51,8 \pm 0,6\%$  у здоровых детей, и детей с пневмонией без ДЗМН  $47,16 \pm 0,37$  ( $p < 0,05$ ). Биологическое значение ЭХС велико благодаря наличию в их составе ненасыщенных кислот, образование ЭХС представляет один из путей детоксикации или выведения из метаболических превращений избытка свободных жирных кислот (СЖК).

Изменения липидного обмена у больных пневмонией ДЗМН более четко отражают показатели НЭЖК/ТГ, СХС/ЭХС. У больных пневмонией с ДЗМН значительно увеличились коэффициенты НЭЖК/ТГ 0,42, при показателе у здоровых детей 0,20, и у детей пневмонией без ДЗМН 0,43. СХС/ЭХС также увеличился до 0,21 у детей пневмонией с ДЗМН при показателе у здоровых 0,12 и у детей пневмонией без ДЗМН 0,17. Повыше-



Таблица 8

## Показатели липидов сыворотки крови у больных пневмонией с ДЗМН

Показатели Группы больных	Здоровые дети n=20	Больные	
		Пневмонией без ДЗМН n=20 M±m	Пневмонией с ДЗМН n=20 M±m
Общие липиды (г/л)	4,6±0,13	5,9±0,21 x p<0,05	6,78±0,19 x p<0,05
ФЛ (%)	3,2±0,12	3,0±0,16 p<0,05	2,8±0,12 p<0,05
МДГ (%)	7,6±0,19	8,2±0,14 x p<0,05	9,43±0,20 x p<0,05
СХС (%)	6,4±0,29	8,2±0,13 x p<0,05	9,87±0,21 x p<0,05
НЭЖК (%)	4,06±0,17	6,1±0,11 x p<0,05	7,46±0,17 x p<0,05
ТГ (%)	14,6±0,17	14,2±0,17 p<0,05	15,21±0,21 p<0,05
ЭХС (%)	51,8±0,61	47,6±0,37 x p<0,05	43,56±0,54 x p<0,05
СХС/ЭХС	0,12	0,17	0,21
НЭЖК/ТГ	0,20	0,43	0,42

Примечание: X – достоверность различий между показателями здоровых и больных детей. (p<0,05)

P – достоверность различия между показателями у больных пневмонией и больных пневмонией + ДЗМН

ние коэффициента НЭЖК/ТГ при гипоксии, возможно, связано с преобладанием липолитических процессов у детей раннего возраста, а также мобилизацией жира из депо, что сопровождается увеличением НЭЖК – активной транспортной формы липидов, МДГ и тенденцией к увеличению ТГ.

Увеличение показателя СХС/ЭХС до 0,21 по сравнению со здоровыми детьми 0,12 указывает на снижение процессов эстерификации жирных кислот, которые быстрее используются в обмене веществ.

Снижение уровня ФЛ в сыворотке крови можно объяснить повышенным расходом его и участием в структурном обновлении биомембран. Полученные данные отражают компенсаторно-адаптационные реакции организма, с другой стороны свидетельствуют о глубоких метаболических превращениях в изменениях спектра липидов при гипоксии на фоне пневмонии.

С целью определения особенностей фосфолипидного спектра мембран эритроцитов, процессов ПОЛ нами обследовано 20 здоровых детей раннего возраста, 20 больных пневмонией без ДЗМН, 20 больных с пневмонией на фоне ДЗМН. При определении фракции липидов в мембранах эритроцитов обнаружено снижение холинсодержащих фосфолипидов, главным образом ФХ до  $0,39 \pm 0,01$  ммоль/л у больных пневмонией без ДЗМН, и больше выраженное у больных пневмонией с ДЗМН, достигающее  $0,33 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми детьми  $0,44 \pm 0,01$  ммоль/л. Уменьшение содержания ФХ сопровождалось одновременным повышением содержания уровня ЛФХ в мембранах эритроцитов до  $0,32 \pm 0,01$  ммоль/л у больных пневмонией без ДЗМН, значительно возрастающим при пневмонии с ДЗМН  $0,44 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми детьми  $0,23 \pm 0,01$  ммоль/л (табл. 9).

Почти не изменилось содержание СФМ у больных пневмонией без ДЗМН, в то время как у больных с пневмонией с ДЗМН он оказался выше ( $0,45 \pm 0,01$  ммоль/л), чем у здоровых детей ( $P < 0,01$ ). Накопление в структуре липидного бислоя мембран СФМ при критических состояниях у детей в определенной мере является адаптационным, поскольку в условиях нарастающей дестабилизации клеточных мембран данный трудноокисляемый и метаболически инертный класс фосфолипидов может способствовать повышенной относительной устойчивости биомембран (Султанов А.Т., 1989). Изменение соотношения фосфолипидов в структуре мембран клеток, в частности накопление цитотоксической фракции ЛФХ и уменьшение эндогенного биоантиоксиданта ФХ, значительные выраженные при пневмонии с ДЗМН, оказывают существенное влияние на дестабилизацию клеточных мембран. Это также проявлялось в соотношении ЛФХ/ФХ, которое резко возрастало в период разгара до 0,14, тогда как этот показатель у больных пневмонией с ДЗМН равен 0,1 и 0,08 у здоровых детей. В период выздоровления соотношение ЛФХ/ФХ имело тенденцию к снижению и составило 0,12, оставаясь выше нормы. Снижение синтеза ФХ в

**Нефропатии обменного генеза на фоне пневмонии и методы корригирующей терапии**  
 легочной ткани связано с тем, что гипоксия и воспалительные процессы в бронхолегочной ткани нарушают синтез фосфолипидов, что сопровождается снижением их содержания в крови.

Отмечено снижение уровня ФС у больных пневмонией с ДЗМН до  $0,25 \pm 0,01$  ( $P < 0,01$ ), в то время как данный фосфолипид не менялся у больных с пневмонией без ДЗМН ( $P < 0,05$ ).

Содержание эндогенного биоантиоксиданта ФЭА у больных пневмонией с ДЗМН снижалось до  $0,29 \pm 0,01$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ), оставаясь к моменту выписки ниже нормы ( $P < 0,05$ ).

**Таблица 9**

**Показатели фосфолипидного спектра мембран эритроцитов у больных пневмонией**

Показатели Группы больных	Здоровые дети n=20	Больные пневмонией	
		без ДЗМН n=20	с ДЗМН n=20
ЛФХ (ммоль/л)	$0,23 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,44 \pm 0,01$ $p < 0,001$
ФХ (ммоль/л)	$0,44 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,01$ $p < 0,005$	$0,33 \pm 0,01$ $p < 0,01$
СМФ (ммоль/л)	$0,35 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$ $p < 0,13$	$0,45 \pm 0,01$ $p < 0,01$
ФС (ммоль/л)	$0,32 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,01$ $p < 0,15$	$0,40 \pm 0,01$ $p < 0,01$
ФЭА (ммоль/л)	$0,34 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,01$ $p < 0,005$	$0,29 \pm 0,01$ $p < 0,05$
ДК (нмоль/10/12 эрит)	$4,6 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,12$ $p < 0,005$	$10,3 \pm 0,21$ $p < 0,01$
ФАК % гемолиза	$15,01 \pm 1,4$	$17,02 \pm 0,2$ $p < 0,1$	$21,25 \pm 0,3$ $p < 0,05$

Примечание: p - достоверность различий между показателями больных и здоровых детей.

Таким образом, пневмонии с обменными нефропатиями у детей раннего возраста характеризуется значительными сдвигами ФЛ мембран эритроцитов, что свидетельствует о нарушении метаболизма этих соединений. Учитывая многообразие функциональных

назначений ФЛ, в частности участие их в структурной организации клеточных мембран, процессе свертывания крови и синтеза сурфактантов легких, можно заключить, что выявленные изменения могут иметь патогенетическое значение в развитии и поражении почечных мембран.

Одним из механизмов структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран у детей больных пневмонией является избыточное накопление продуктов ПОЛ, о чем свидетельствовало повышение содержания в эритроцитах начального продукта перекисного окисления липидов-диеновых конъюгат (ДК). У больных пневмонией без ДЗМН отмечалось увеличение уровня ДК до  $6,6 \pm 0,12$  нмоль/10/12 эр., ( $p < 0,01$ ) при норме  $4,6 \pm 0,5$  нмоль/10/12 эр. Проведенный корреляционный анализ позволил установить четкую взаимосвязь у больных пневмонией с ДЗМН между содержанием ЛФХ и ДК ( $r = + 0,50$   $P < 0,05$ ), ФХ ва ДК ( $r = - 0,780$ ,  $P < 0,05$ ), т.е. дефицит ФХ и избыток ЛФХ создают предпосылки для активации начальных этапов перекисления липидов.

Фосфолипазная активность крови возрастала у больных с пневмонией без ДЗМН, но имела недостоверные различия ( $P < 0,05$ ), в то время как у больных пневмонией с ДЗМН ФАК крови достигала  $21,25 \pm 0,3\%$  гемолиза эритроцитов ( $P < 0,001$ ) при норме  $15,01 \pm 1,4\%$  гемолиза.

Таким образом, повышение активности эндогенной ФАК способствовало разрушению фосфолипидного слоя мембран почечного эпителия с образованием фобфорилирсованных азотистых оснований - ФЭА, ФС и развитием вторичной оксалурии, уратурии. Т.к. у больных пневмонией с ДЗМН отмечалась упорная кристаллурия, кальциурия, что свидетельствует с поражении почечных мембранных структур, то мы можем говорить о полиорганной мембранной патологии о вовлечением в патологический процесс и почек.

Приведено сравнительное изучение активности процессов ПОЛ состояния цитомембран у больных пневмонией с дизметаболическими нарушениями в зависимости от нозологических вариантов поражения почек.

Таблица 10

Фосфолипидный спектр мембран эритроцитов у больных пневмонией на фоне почечной патологии ( $m \pm m$ )

Показатели Группы	ЛФХ (ммоль/л)	СМФ (ммоль/л)	ФС (ммоль/л)	ФХ (ммоль/л)	ФЭА (ммоль/л)
Здоровые дети n=20	0,23±0,01	0,35±0,01	0,32±0,01	0,44±0,01	0,34±0,01
ИН n=46	0,32±0,02 p<0,05	0,35±0,01	0,35±0,01 p<0,05	0,30±0,01 p<0,01	0,26±0,01 p<0,01
ПН n=54	0,36±0,01 p<0,05	0,45±0,01 p<0,01	0,411±0,03 p<0,05	0,28±0,01 p<0,01	0,24±0,01 p<0,01
МКБ n=21	0,29±0,01 p<0,01	0,37±0,01 p<0,05	0,35±0,01 p<0,01	0,33±0,01 p<0,01	0,28±0,01 p<0,01

Примечание: p - достоверность различий между показателями больных и здоровых детей.

Как видно из таблицы 10, у больных пневмонией с МКБ отмечалось возрастание цитотоксической фракции ЛФХ ( $0,29 \pm 0,01$  ммоль/л,  $P < 0,01$ ), наряду со снижением фракции ФХ до  $0,33 \pm 0,01$  по сравнению с показателем у здоровых детей  $0,44 \pm 0,01$  ( $P < 0,01$ ). Уровень фосфатидилхолина также снижался у больных с ИН  $0,30 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), особенно при пиелонефрите  $0,28 \pm 0,01$  ( $P < 0,01$ ), в то время как фракция ЛФХ у больных ПН превышала  $0,36 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) таковой у больных ИН  $0,52 \pm 0,02$  ммоль/л ( $P < 0,05$ ).

Фракция ФЭА уменьшалась при всех видах почечной патологии, особенно при пиелонефрите ( $P < 0,01$ ), СФМ достиг при пиелонефрите  $0,405 \pm 0,01$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ). Таким образом, при ИН, ПН выявлена более значительная дезорганизация цитомембран с перестройкой фосфолипидов.

Сравнительная оценка степени выраженности процессов ПОЛ у больных с пневмонией на разных стадиях развития поражения почек показала, что у детей с МКБ отмечалась тенденция к возрастанию уровня ДК ( $P < 0,01$ ), при ИН, ПН отмечены достоверные показатели

ДК в сторону увеличения ( $8,06 \pm 0,14$  нмоль/10/12 эритроц. и  $10,24 \pm 0,01$  соответственно,  $P < 0,01$  и  $P < 0,001$ ) по сравнению с показателем у здоровых детей  $4,6 \pm 0,5$  нмоль/10/12 эр. (табл. 11).

Таблица 11

**Показатели процессов пол у больных пневмонией с почечной патологией**

Показатели Группы больных	Здоровые n=20	МКБ n=21	ПН n=63	ИН n=46
<b>Кровь:</b>				
ФАК % гемолиза эритроцитов	$15,01 \pm 1,4$	$17,7 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$22,0 \pm 0,1$ $p < 0,05$	$19,8 \pm 0,8$ $p < 0,01$
ДК нмоль/10/12 эритроцитов	$4,6 \pm 0,5$	$5,79 \pm 0,21$ $p < 0,01$	$10,25 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$8,06 \pm 0,14$ $p < 0,01$
МДА нмоль/мг липидов	$5,8 \pm 0,26$	$6,59 \pm 0,28$ $p < 0,05$	$8,3 \pm 0,21$ $p < 0,001$	$7,59 \pm 0,28$ $p < 0,05$
<b>Мочи:</b>				
ДК ммоль/л	$3,55 \pm 0,35$	$4,3 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$6,8 \pm 0,3$ $p < 0,01$	$5,5 \pm 0,25$ $p < 0,01$
Фосфолипаза А2	$5,2 \pm 0,45$	$5,8 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$9,3 \pm 0,32$ $p < 0,01$	$7,8 \pm 0,3$ $p < 0,01$

Примечание: p - достоверность различий между показателями больных и здоровых детей.

ФАК крови также возрастала у больных ИН, ПН, достигая у больных ПН  $22,0 \pm 0,01\%$  гемолиза ( $P < 0,05$ ), у интерсального нефрита  $19,8 \pm 0,8\%$  гемолиз а ( $p < 0,01$ ). Уровень конечного продукт а ПОЛ - Малонового диальдегида превышал показатель у больных ИН, ПН, имея наибольшие значения у больных ПН  $8,3 \pm 0,21$  нмоль/мг липидов по сравнению со здоровыми детьми ( $P < 0,001$ ). Повышение уровня ДК в моче у больных ИН, ПН  $5,5 \pm 0,25$  нмоль/с и  $6,8 \pm 0,3$  соответственно по сравнению со здоровыми детьми  $3,55 \pm 0,35$  ( $P < 0,01$  и  $P < 0,01$ ), возрастание активности фосфолипазы А2 в моче при ИН, более выраженное при пиелонефрите, указывает на вовлечение мембран почечного эпителия в патологический процесс.

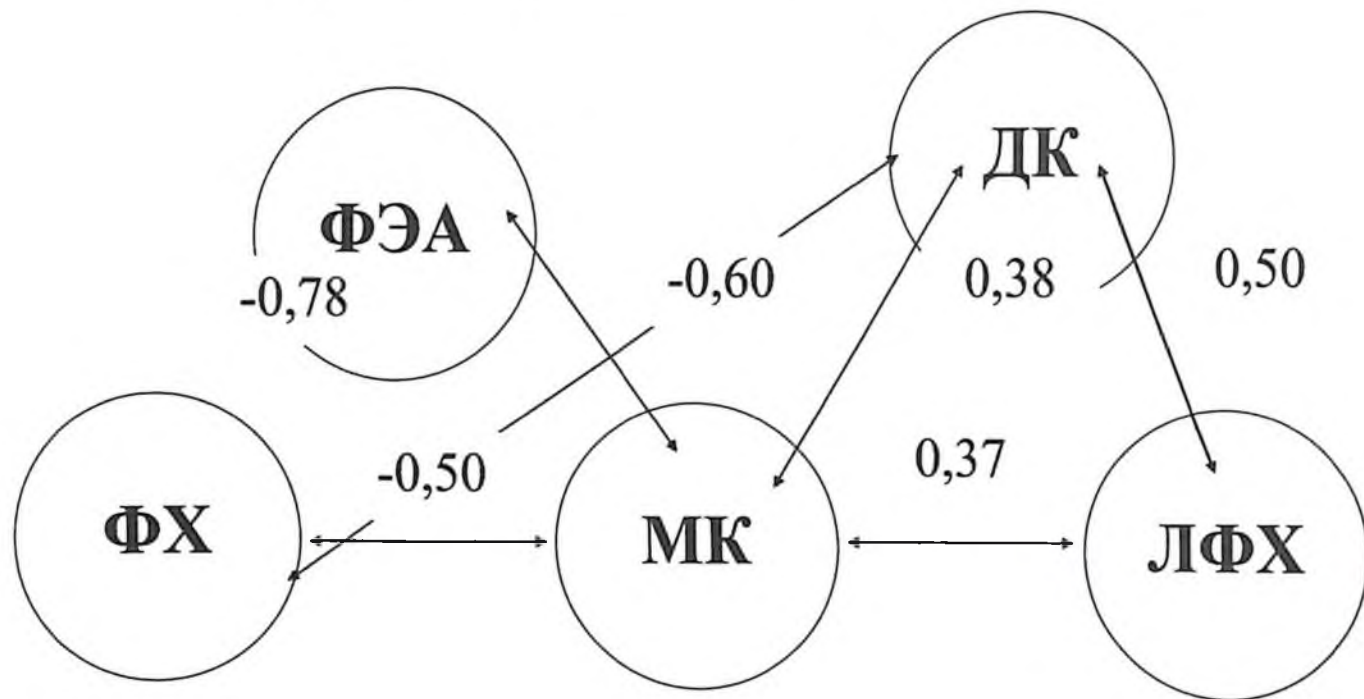
Корреляционный анализ у больных пневмонией с ДЗМН выявил тесную взаимосвязь между уровнем МК и ЛФХ ( $r = 0,37$ ,  $P < 0,05$ ) МК и ДК ( $r = 0,38$ ;  $P < 0,05$ ), (рис. 4) что подтверждает влияние ГУ на развитие мембранопатологических процессов. Обратное коррелятивная взаимосвязь между уровнем МК и ФХ ( $r = - 0,50$ ,  $P <$

0,05), МК и ФЭА ( $r = - 0,60$ ,  $P < 0,05$ ) указывает на снижение уровня эндогенных биоантикислителей, изменения структурно-функционального состояния цитомембран.

По мере углубления патологического процесса в почках, наложения инфекционно - воспалительного процесса активизируются процессы ПОЛ, дезорганизация структуры цитомембран, которые лежат в основе воспалительных процессов не только в легочной ткани, но и в почках. Исследования показали, что у больных пневмонией с дизметаболической нефропатией, выявлены значительные изменения процессов ПОЛ, структурно-функциональная дезорганизация цитомембран, усиление ФАК крови, зависящие от присоединения микробно-воспалительного процесса в почках, уровня МК в крови.

Таким образом, представленные данные указывают на существенную патогенетическую значимость дестабилизации клеточных мембран, усиления активности процессов ПОЛ при пневмониях у детей раннего возраста на развитие патологических процессов в почках. В связи с этим представляется необходимым включение в комплексную терапию пневмонии с мочевым синдромом мембраностабилизирующих и антиоксидантных препаратов.

Рис.3 Корреляция между показателями МК и состояние цитомембран





## ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ НА МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И ПАРЦИАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Установленная в ходе исследований резкая стимуляция перекисного окисления липидов с накоплением цитотоксических метаболитов при пневмонии у детей раннего возраста вполне созвучна с имеющимися в литературе данными (Бобомурадов Т.А., 1994) и отчетливо обусловлены клиническим течением и проводимой терапией. Оказалось, что в группе больных пневмонией с поражением почек указанные изменения значительно более выражены и устойчивы, сохраняются даже в стадии клинического выздоровления от пневмонии. Изложенное нацеливает на необходимость целенаправленной корректирующей дието-медикаментозной терапии наряду с общепринятой терапией пневмонии. Наличие гиперурикемии, урикозурии, гипероксалурии даже у детей раннего возраста предполагает учет особенностей метаболического статуса при составлении меню ребенка. Известно, что диетотерапия при ДЗМН является не только средством коррекции метаболических нарушений, потенцирует действия общего лечения, но и служит методом реабилитации больного. При назначении диеты мы учитывали вид дизметаболизма, РН и солевой состав мочи, исключались продукты, богатые щавелевой кислотой, пуриновыми основаниями, при оксалурии ограничивали продукты богатые легко усвояемым кальцием (творог, сыр), вводились продукты богатые магнием (геркулес, гречка), клетчаткой (овощи, фрукты), что способствует уменьшению адсорбции кальция в кишечнике.

С целью ощелачивания мочи, предотвращения гипокалиемии применяли виноградный и гранатовый сок, лимон, курагу, компот, картофельно-капустную диету более взрослым детям. При уратурии исключали мясной бульон, мясо рекомендовали в отварном виде, применяли фитотерапию. Белки животного происхождения с учетом суточного ритма нефрона рекомендовались в утренние часы. При нарушении обмена щавелевой кислоты назначали бензоат натрия, для растворимости оксалатов циклами по 10-14 дней жженную магнезию по 0,1-0,2 г в сутки, фитин в дозе 10 мг/кг масса тела.

Первую группу больных составили 15 детей пневмонией с транзиторным МС на фоне гипероксал - и (или) уратурии без экстроренальных клинических проявлений, которым проводилось общепринятое лечение пневмоний и диета. Вторую группу больных составило 20 детей с пневмонией на фоне дизметаболических - ИН, ПН, которым в комплексе общепринятой терапии вводился димефосфон (Д). Д использовался в готовой лекарственной форме - 15% водный раствор для перорального применения во флаконах по 100,0 производства «татфармхим препараты». Дозировка составила 50 мг/кг массы тела в сутки в течении от 10 до 15 дней. В третью группу вошли 20 больных пневмонией с ДЗМН получающим на фоне общепринятой терапии димефосфон в той же дозировке и одновременно витамин Е, который назначался в дозе 3 мг/кг массы тела перорально или внутримышечно в течении 10-12 дней.

У больных пневмонией с гипероксал-уратурией без почечной манифестации общепринятая терапия и диетотерапия способствовала уменьшению экскреции оксалатов и уратов от исходного уровня ( $170,0 \pm 13,0$  мкмоль/с и  $5,0 \pm 0,3$  ммоль/с), возрастанию диуреза на 20% и нормализации pH мочи (рис 4). Отмечалась тенденция восстановления функции ацидоаммиогенеза, уменьшение экскреции мочевой кислоты до  $5,9 \pm 0,3$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ), увеличение экскреции аммиака до  $38,0 \pm 2,0$  ммоль/с ( $p < 0,01$ ) и тетраушх кислот  $39,0 \pm 1,8$  ммоль/с по сравнению у здоровых  $51,0 \pm 2,8$  ммоль/с.

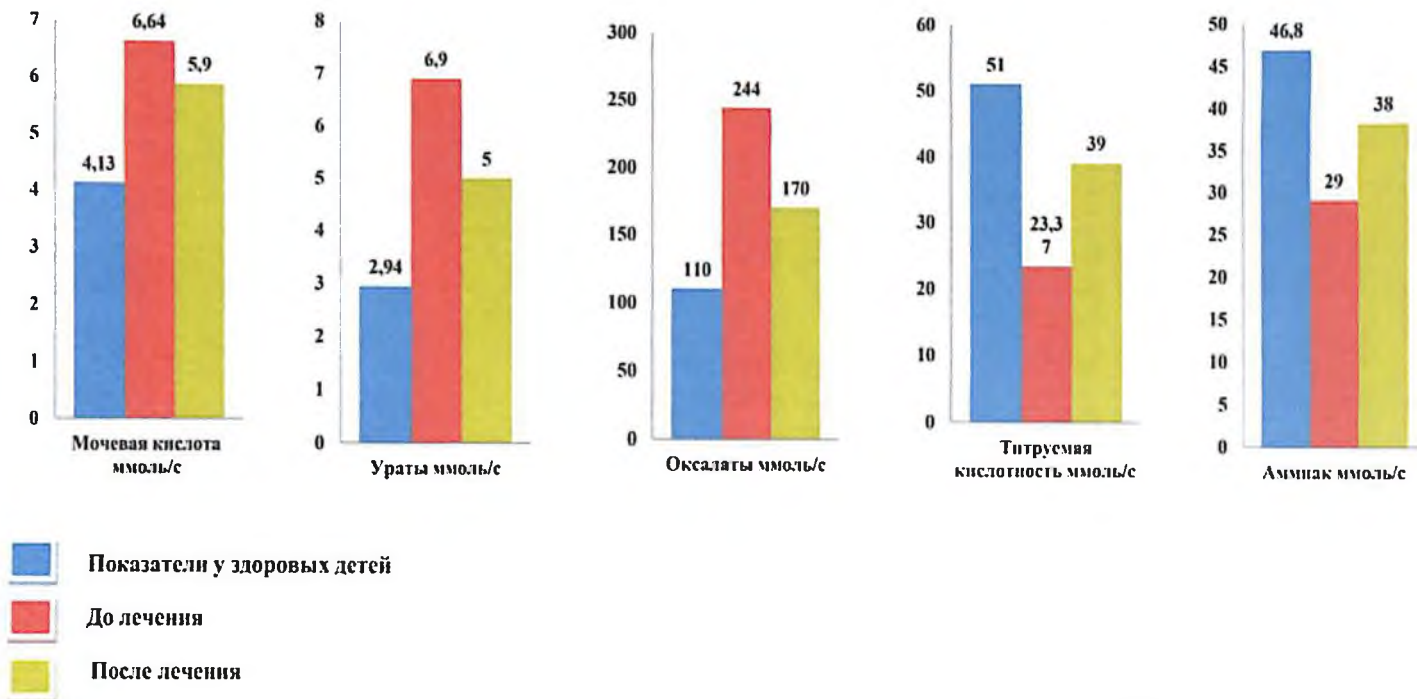


Рис. 4. Динамика парциальных функций почек у больных пневмонией с ДЗМН на фоне диетотерапии

У больных получавших наряду с традиционной терапией диетотерапию дисбаланс липидных фракций крови, фосфолипидов и процессов перекисного окисления липидов практически неизменялся. Следовательно, общепринятая терапия и диета недостаточна для нормализации процессов ПОЛ, липидных фракций и фосфолипидов, что диктует необходимость назначения препаратов нормализующих стабильность цитомембран при мембранодестабилизирующих процессах стрессовых ситуациях.

Применение в составе комплексной терапии димефосфона во второй группе способствовало более благоприятному течению и исходу пневмонии. У детей в более короткие сроки купировались явления инфекционного токсикоза, лихорадочный период, перкуторные и аускультативные данные в легких, гипоксия и одышка. Ускорение процессов стабилизации патофизиологических проявлений заболевания способствовало на 1/3 сокращению среднего времени пребывания больных в стационаре.

МС у детей раннего возраста с пневмонией быстрее купировался на фоне лечения димефосфоном: восстанавливался диурез ( $p < 0,05$ ) салурия исчезала, уменьшались протеннурия, лейкоцитурия, гематурия по сравнению с традиционным методом лечения и диетотерапией. На фоне лечения Д экскреция уратов, мочевой кислоты, оксалатов приблизилась к норме ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (рис 4).

Экскреция аммиака, титруемых кислот восстанавливались до уровня у здоровых детей ( $p < 0,01$ ), в то время на фоне традиционной терапии и диетотерапии данные показатели оставались сниженными, что свидетельствует о восстановлении ацидогенетической способности почек при применении Д, антиацидотическом эффекте его и влиянии на почечные механизмы регуляции кислотно-основного состояния организма. Косвенно снижение экскреции оксалатов на фоне Д свидетельствует о стабилизации цитомембран почечного эпителия.

Наряду со снижением экскреции мочевой кислоты, уратов с мочой выявлено уменьшение уровня МК в крови до  $0,301 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ).

## Нефропатия обменного генеза на фоне пневмонии и методы корректирующей терапии

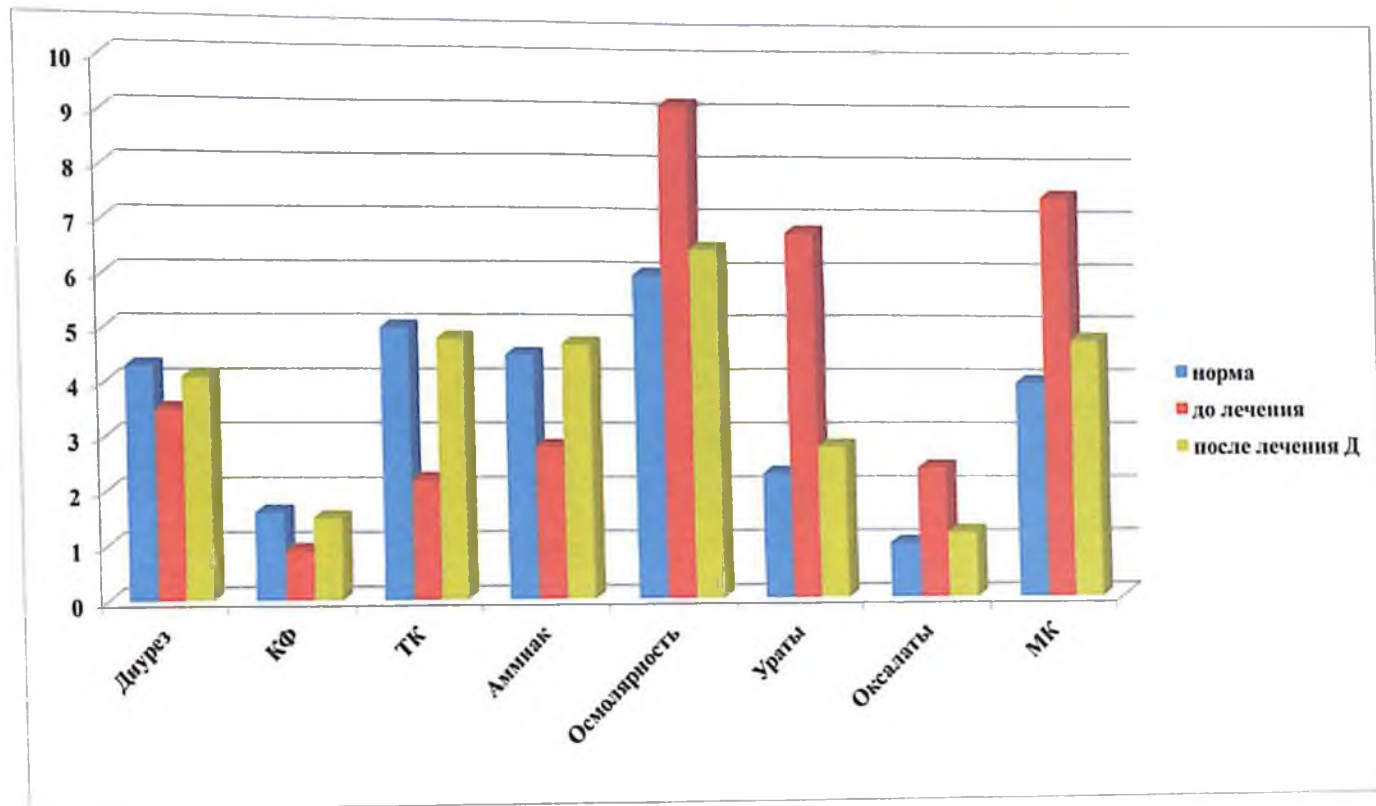


Рис.5. Влияние Д на парциальные функции почек больных пневмонией с ДЗМН

Параллельно с улучшением парциальных функций почек ликвидировался мочевого синдром.

Уровень общих липидов у больных пневмонией на фоне применения Д снизился до  $4,8 \pm 0,12$  г/л при показателе у больных находящихся на традиционной и диетотерапии  $5,8 \pm 0,13$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 12). Уровень ФЛ повысился по сравнению с показателем у больных детей I группы, в то время как фракция НЭЖК достоверно снизилось, приближаясь к норме ( $p < 0,05$ ), что характеризует положительное влияние Д на липидный обмен. Уровень ЭХС на фоне Д повышался до  $52,4 \pm 0,6\%$  по сравнению с больными I группы  $42,0 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,001$ ), что является важным, так как в обмене веществ быстрее всех используются эстерифицированные жирные кислоты, входящие в состав эфиров холестерина.

На фоне лечения Д отмечена также нормализация дисбаланса фосфолипидных фракций мембран эритроцитов. Уровень ЛФХ на фоне Д снизился до  $0,24 \pm 0,01$  ммоль/л, в то время как у больных на традиционном лечении и диетотерапии он оставался на уровне исходного  $0,43 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ) ммоль/л.

Уровень эндогенного биоантиоксиданта ФХ повысился до  $0,42 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) при показателе его у больных I группы  $0,36 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ).

Фракция СФМ снизилась до  $0,34 \pm 0,01$  ммоль/л при уровне больных I группы  $0,42 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, Д оказывает положительное влияние на содержание фосфолипидов в клеточных мембранах и тем самым на структурно-функциональную организацию мембран в целом.

Димефосфон в значительной степени способствовал нормализации коэффициента ЛФХ/ФХ до 0,54 при норме 0,52, в то время как у больных контрольной группы он был равен 1,3, что обеспечивает одновременно стабилизацию структуры мембран клеток и определяет оптимум антиокислительной активности клеток за счет фосфатидилхолина. Применение Д на фоне базисной терапии способствовало нормализации содержания продуктов ПОЛ, уровень ДК снизился до  $5,8 \pm 0,3$  ммоль/10<sup>12</sup> эритроцитов по сравнению с показателями больных I группы находящихся на традиционной терапии  $9,8 \pm 0,23$  ( $p < 0,001$ ). Уровень МДА достиг  $6,4 \pm 0,2$  нмоль/г липидов при показателе в группе  $8,0 \pm 0,18$  ( $p < 0,001$ ), при исходном уровне у больных до лечения  $8,3 \pm 0,21$  нмоль/г липидов.

Таблица 12

**Влияние димефосфона на показатели пол, липидный и фосфолипидный спектр мембран эритроцитов у больных пневмонией на фоне мочевого синдрома ( $m \pm m$ )**

Показатели Группы больных	Здоровые n=20	Больные пневмонией с ДЗМН n=20		
		после лечения		
		до лечения	базисная диетотер.	димефосфон
ОЛ (г/л)	4,6±0,13	6,78±0,19	5,8±0,13	4,8±0,12xx
ФЛ (%)	3,2±0,12	2,8±0,12	2,85±0,12	3,2±0,2
СХС (%)	6,49±0,29	11,6±0,23	9,87±0,24	7,3±0,3
НЭЖК (%)	4,06±0,17	9,19±0,21	7,8±0,2	4,3±0,3xx
ЭХС (%)	51,8±0,41	38,5±0,29	42,0±0,3	52,4±0,6xx
ЛФХ ммоль/л	0,23±0,01	0,44±0,01	0,43±0,01	0,24±0,01x
ФХ ммоль/л	0,44±0,02	0,33±0,01	0,36±0,01	0,42±0,01x
СФМ ммоль/л	0,35±0,01	0,45±0,01	0,42±0,01	0,34±0,01x
ДК имоль/10 эрит	4,6±0,5	10,3±0,21	9,8±0,23	5,8±0,3xx
МДА имоль/г липид	5,8±0,26	8,3±0,21	8,0±0,18	6,4±0,2xx
ФАК % гемолиза	15,01±1,4	21,25±1,5	20,0±1,8	17,0±2,0x

Примечание: x – достоверность различий ( $p < 0,05$ ), xx - ( $p < 0,001$ ) в группе базисной терапии + димефосфон.

ФАК крови при лечении Д снизился до  $17,0 \pm 2,0$  % гемолиза эритроцитов по сравнению с больными до лечения  $21,25 \pm 1,5$  % гемолиза, при показателе у больных I группы  $20,0 \pm 1,8$  % ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о мембраностабилизирующем действии Д при пневмониях у детей раннего возраста, осложнявшихся развитием поражений почек, что создает предпосылки для более благоприятного течения пневмонии и купирования МС ингибирующее влияние Д на интенсивность процессов ПОЛ можно объяснить встраиванием Д в мембраны благодаря сродству к фосфолипидам клеточных мембран, стимулирующего влияния на защитную антиокислительную систему организма.

Подавляя интенсивность ПОЛ, димефосфон снижает уровень воспалительной альтерации, проявляя при этом противовоспалительное действие, что подтверждается более быстрой клинической ремиссией. Однако уровень продуктов ПОЛ-ДК и МДА, а также крови у больных пневмонией с ДЗМН при лечении Д не приходит к полной нормализации, поэтому в качестве антиоксиданта совместна с димефосфоном нами применен витамин Е.

В группе больных, получавших Д и витамин Е, на 5-6 дней быстрее нормализовался МС, исчезала кристаллурия, лейкоцит-и эритроцитурия. Улучшалась концентрационная функция почек, увеличивался суточный диурез (рис. 5). Экскреция оксалатов и уратов достигал уровня у здоровых детей  $112,6 \pm 18,4$  мкмоль/с ( $p < 0,001$ ) и  $2,3 \pm 3,0$  ммоль/с ( $p < 0,001$ ).

Восстанавливались функции ацидоаммиогенеза: уровень аммиака возрастал до  $46,2 \pm 4,0$  ммоль/с при исходном  $36,5 \pm 1,18$  ммоль/с ( $p < 0,01$ ), уровень титруемых кислот до  $50,4 \pm 6,4$  ммоль/с ( $p < 0,01$ ).

Следовательно сочетанное применения димефосфона и антиоксиданта витамина Е, позволили в более ранние сроки добиться нормализации МС, уменьшению экскреции нефротоксических метаболитов – оксалатов, уратов, улучшению функции дистальных канальцев.

При сочетании Д и витамина Е нами выявлены положительные сдвиги в липидом спектре плазмы крови: фосфолипидных фракций мембран эритроцитов снижение продуктов ПОЛ. Возрастание фракции ЭХС ( $p < 0,01$ ) (рис.7) и значительное снижение цитотоксической фракции ЛФХ ( $p < 0,01$ ), увеличение уровня эндогенного антиоксиданта ФХ ( $p < 0,05$ ) и уровня общих фосфолипидов ( $p < 0,05$ ).

Уровень МДА также снизился (рис. 8) до  $5,9 \pm 0,23$  нмоль/г липидов при уровне его у здоровых  $5,8 \pm 0,26$  ( $p > 0,05$ ), ДК до  $4,8 \pm 0,4$  нмоль/10 12 эритроцитов ( $p > 0,05$ ). ФАК крови при лечении Д ± Е уменьшилось до  $15,8 \pm 2,0$  % гемолиза эритроцитов ( $p < 0,05$ ).

Таким образом эффективность комбинированной терапии Д и витамином Е проявляется не только в мембраностабилизирующем действии их, но и в значительном подавлении избыточно перекисного окисления липидов, фосфолипазной активности крови, так как точки приложения этих препаратов в организме различны.



Мембраностабилизирующее и антиацидотическое действие Д в комплексе с антифосфолипазным эффектом и повышением антиокислительной активности биомембран в результате антиоксидантного действия витамина Е способствует более благоприятному течению пневмонии и купированию МС особенно эффективно сочетание Д с витамином Е при пневмонии с наслоением ИН, ПН, что, вероятно, связано с усилением их иммуномодулирующего действия. Стойко нормализовался белок в моче, исчезли лейкоциты, эритроциты в осадке мочи, салурия. Клиренс мочевой кислоты возрос до  $4,08 \pm 0,22$  мл/мин, что характеризует восстановление фильтрационной и секлаторной функции почек. Отмечалась тенденция к уменьшению показателя эндогенного образования МК до  $9,0 \pm 0,02$ , что косвенным образом может указывать на снижение мембранолитических процессов, уменьшение катаболизма белка.

Однако, уровень мочевой кислоты в крови и моче, клиренс МК к моменту выписки полностью не восстановились. Исходя из данного, нами было сделана попытка дальнейшей модификации лечения с целью стойко нормализовать уровень МК в крови и моче.

Применялся препарат аллопуринол. Аллапуринол влияет на процесс образования мочевой кислоты и соответствующих конкрементов, тормозит реабсорцию мочевой кислоты в почечных канальцах.

Основным показанием для назначения комбинированного применения димефосфона, витамина Е и аллопуринола явились следующие клинические симптомы: наличие выраженного дыхательной недостаточности II-III степени, ацетонемическая рвота, стойкая гипертермия, явления выраженного нейротоксикоза, нарушения функции сердечно – сосудистой системы на фоне выявленных нарушений структурно-функционального состояния цитомембран, активации ПОЛ, а также увеличения показателей МК в крови до  $0,430$  ммоль/л и моче до  $6,28$  ммоль/л у больных пневмонией с МС.

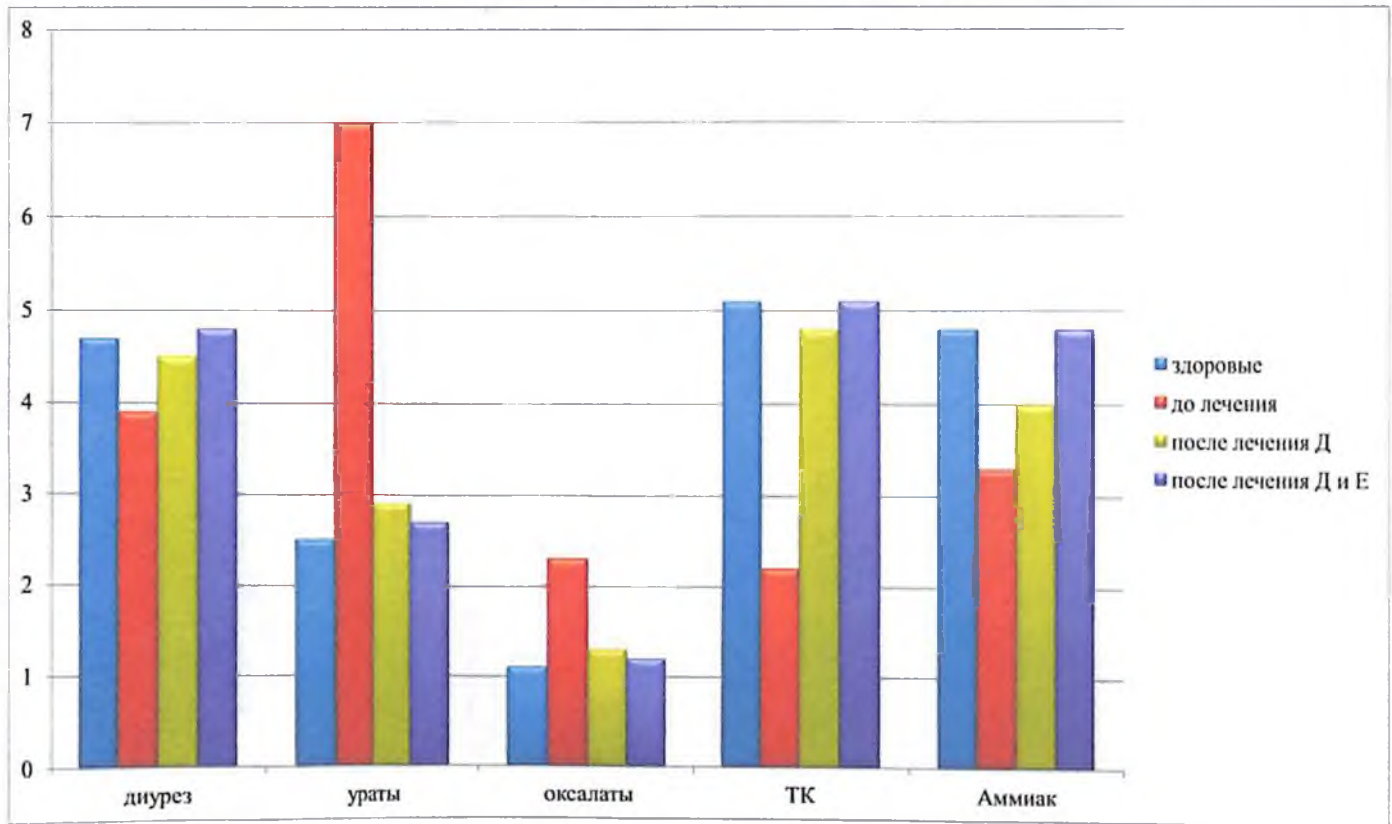


Рис. 6. Динамика парциальных функций почек у больных пневмонией с ДЗМН при корригирующей терапии димефосфоном и витамином Е

Нефропатии обменного генеза на фоне пневмонии и методы коррегирующей терапии

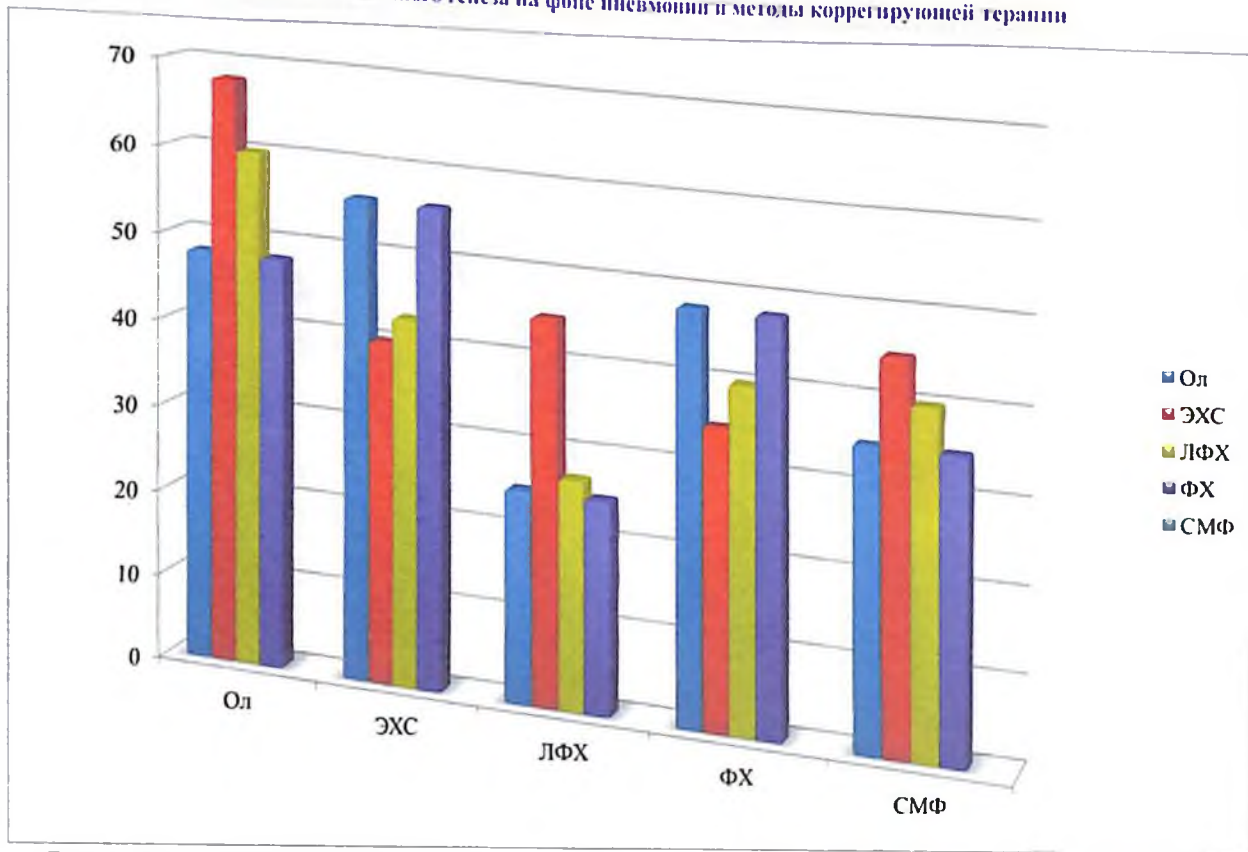


Рис.7. Динамика некоторых показателей липидов, фосфолипидных фракций при лечении димефосфоном и вит. Е.

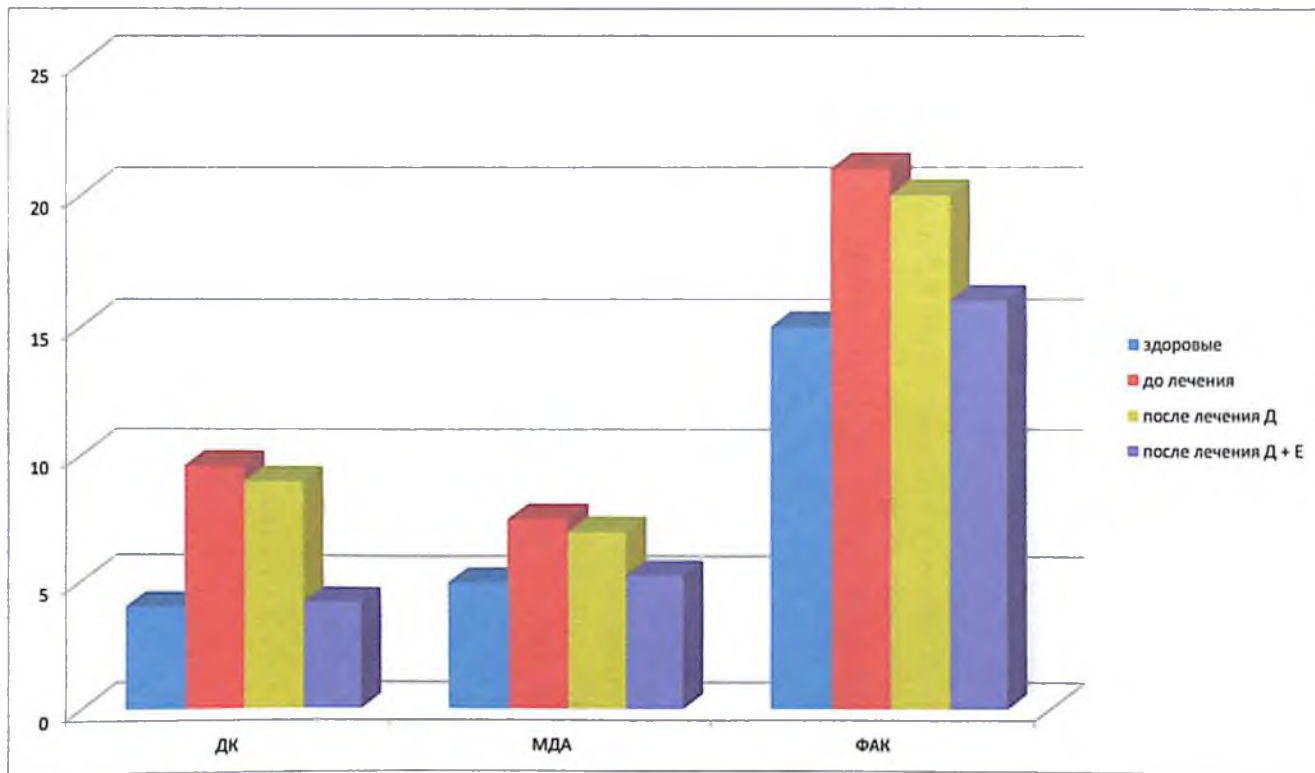


Рис.8. Влияние Д и вит. Е на показатели ПОЛ и ФАК крови у детей пневмонией с ДЗМН

Аллопуринол назначался детям в дозе 10 мг/кг/с на протяжении 3-5 дней у детей, получивших данную многокомпонентную терапию, быстрее купировались признаки дыхательной недостаточности, увеличился диурез. Отмечено снижение уровня МК в сыворотке крови до  $0,240 \pm 0,02$  ммоль/л по сравнению с предыдущей группой  $0,301 \pm 0,01$  и экскреции МК с мочой  $4,08 \pm 0,50$  ммоль/с.

Клиренс МК достигал при этом более высоких цифр, приближаясь к норме  $5,60 \pm 0,28$  мл/мин ( $p < 0,01$ ), что указывает на восстановление фильтрационной секреторной функции почек (табл. 13).

Показатель эндогенного образования МК также восстанавливался до уровня у здоровых детей  $8,5 \pm 0,03$ , что указывает на снижение катаболических процессов. Отмечено почти 2,5-кратное снижение концентрации МК в моче  $0,30 \pm 0,02$  по сравнению с исходной  $0,77 \pm 0,09$  ммоль/кг/с ( $p < 0,01$ ). Аллопуринол, являясь ингибитором фермента ксантиноксидазы, инициирующего перекисное окисление липидов, способствует снижению процессов ПОЛ, уменьшению уровня МК в крови и моче.

Таким образом, комплексное применение мембраностабилизатора димефосфона и антиоксиданта витамина Е, аллопуринола, снижающего не только уровень МК в крови, моче, но и подавляющего процессы перекисного окисления липидов, эффективно воздействует на патогенетические механизмы развития пневмонии, протекающей с МС.

Для иллюстрации эффективности димефосфона, витамина Е аллопуринола в комплексной терапии у больных пневмонией с (мочевым синдромом) приводим следующее клиническое наблюдение.

**Показатели мк в крови и моче у больных пневмонией с мочевым синдромом при лечении димефосфоном, витамином е и аллопуринолом**

Показатели Группы больных	Здоровые n=20	Больные пневмонией с ДЗМН	
		Д+вит. Е	Д+вит.Е+аллопуринол
МК сыворотки крови (ммоль/л)	0,242±0,01	<u>0,432+0,02</u> 0,301+0,01	<u>0,432+0,02</u> 0,240+0,02x
МК мочи (моль/с)	4,13±0,24	<u>6,26+0,98</u> 5,01+0,30	<u>6,26+0,98</u> <u>4,08+0,50xx</u>
Диурез (л)	0,450±0,036	<u>0,313+0,029</u> 0,420+0,018	<u>0,313+0,029</u> <u>0,460+0,03x</u>
Клиренс МК (мл/мин)	5,49±0,66	<u>3,04+0,30</u> 4,08+0,22	<u>3,04+0,30</u> <u>5,60+0,28xx</u>
Показатель эндоген-ного образования МК	8,69±0,04	<u>9,55+0,01</u> 9,0+0,02	<u>9,55+0,01</u> <u>8,5+0,03xx</u>
МК мочи (моль/кг/с)	0,27±0,02	<u>0,77+0,09</u> 0,50+0,04	<u>0,77+0,09</u> <u>0,30+0,02xx</u>
МК в 100 мл мочи (ммоль/с)	1,34±0,7	<u>2,07+0,3</u> 1,8+0,2	<u>2,07+0,3</u> <u>1,30+0,6</u>

Примечание: в числителе показатели до лечения антиоксидантами и мембраностабилизаторами, в знаменателе после лечения данными препаратами. x – достоверность различий (p<0,05), xx – (p<0,001) в группе базисной терапии + Д + вит. Е + аллопуринол.

Больной Сафаров Урал 9 месяцев, история болезни №9930.

Поступил в ОДМБ 4/ХП-96 г. на 7 день заболевания с жалобами на высокую температуру 39.6. одышку, кашель, вялость.

Из анализа ребенка от II-ой беременности и вторых родов. Беременность матери протекала с токсикозом II половины. Мальчик родился в срок, в асфиксии II степени, оценка по шкале Апгар 6 баллов, с массой 3,100 гр, рост 51 см. Рос и развивался в удовлетворительных материально-бытовых условиях. Перенес частые простуды заболевания и дисфункции кишечника. Мать страдает пиелонефритом, отец мочекаменной болезнью, бабушка по линии материи гипертонией.

Объективно: состояние при поступлении тяжёлое, ребенок вялый, капризный. Выраженная одышка (56 в мин), участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, цианоз носогубного треугольника, бледность, отмечалась ацетономическая рвота, зев гиперимирован. Аускультативно в легких жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы на фоне ослабленного дыхания. Печень +3 см, мягкая, селезенка не пальпируется. Стул оформленный. Мочепускание свободное безболезненное.

Анализ крови гемоглабин 110 г/л, эр. – 4,5 x 10<sup>12</sup> л, лейкоцитоз 9,5 x 10<sup>9</sup> л, СОЭ – 36 мм/час. Анализ мочи: протеурия 0,065 г/л, лейкоциты 10-15 в п/эр, эритроциты 5-6 в п/эр, бактерициды сплошь, ураты 5,6 ммоль/л/с (при норме 2,94±0,24 мм/с), концентрация м.к. в крови повышена до 0,430 при норме 0,242+0,08 ммоль/л. МК в моче 6,28 ммоль/с. Диурез снижен (306 мл) удельный вес 1020. На УЗИ размеры почек нормальные, расположение обычное. Расширение чашечно-лоханочной системы. В паренхиме почек имеется песок.

Показатели липидного обмена и фосфолипидного спектр ОЛ 6,8%, ФЛ 2,8%, МДГ 9,4%, СХС 9,8%, НЭЖК 7,5%, ТГ 15,2%, ЭХС 43,6%, ЛФХ 0,44 ммоль/л, ФХ 0,33 ммоль/л, СМФ 0,45 ммоль/л, ФС 0,25 ммоль/л, ФЭА 0,29 ммоль/л, ДК 10,3 нмоль 10/12 эрит., ФАК 21,3% гемолиза.

На рентгенограмме грудной клетки: корни усилены, справа тяжесть в нижнем легочном поле, выраженная инфильтрация.

Диагноз: Сегментарная пневмония, осложненная кардиореспираторным синдромом, острое течение, ДН II степени.

Соп: Дизметаболическая нефропатия, гиперурикемия, осложненные вторичным пиелонефритом.

Лечение: карбенициллин 100 т. ед/кг в сутки, гентамицин 5 мг/кг массы в сутки, внутривенно, раствор глюкозы, 2,4% раствора эуфилина, кокорбаксилоза 50 мг. Начата терапия, включая димефосфон 50 мг/кг массы тела в сутки per os и витамин Е 10% - 3 мг/кг массы в/м в сутки, аллопуринол 10 мг/кг в сутки на протяжении 3-х дней.

На 4-ый день от начала терапии состояние значительно улучшилось, уменьшились явления дыхательной недостаточности и интоксикации, снизилась температура, уменьшилось количество хрипов. На 6-ой день нормализовался мочевого синдром: протеинурия ( г/л), оксалурия достигла до 115 ммоль/с, концентрация МК в крови снизилась до нормы 0,242 ммоль/л в моче 4,13 ммоль/с. Диурез повысился

до 450 мл, уд. вес.

Показатели липидного обмена и фосфолипидного спектра ОЛ - 4,6 г/л, ФЛ - 3,2%, МДГ - 7,6%, СХС - 6,4%, НЭЖК - 4,06%, ТГ - 14,6%, ЭХО - 51,8%. ЛФХ - 0,23 ммоль/л, ФХ - 0,44 ммоль/л, СМФ - 0,35 ммоль/л, ФС - 0,32 ммоль/л, ФЭА - 0,34 ммоль/л, ДК - 4,6 нмоль 10/12 эрит, ФАК-15% гемолиз.

В результаты проведенной комплексной терапии больной на 18-ой день выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Обобщая данные наблюдения за характером гемостаза состоянием метаболизма липидов и клинической картиной, мы пришли к заключению, что наиболее целесообразным применять комбинацию препаратов: мембраностабилизатор (димефосфона), антиоксиданта (витамин Е) и аллапуринола в зависимости от выраженности нарушений гемостаза, предупреждающей индивидуально достаточную дозу прескращения образования солей и предотвращения дальнейшего воспалительного процесса в почках.



## ГЛАВА 6

### КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ ПРИ ПНЕВМОНИИ

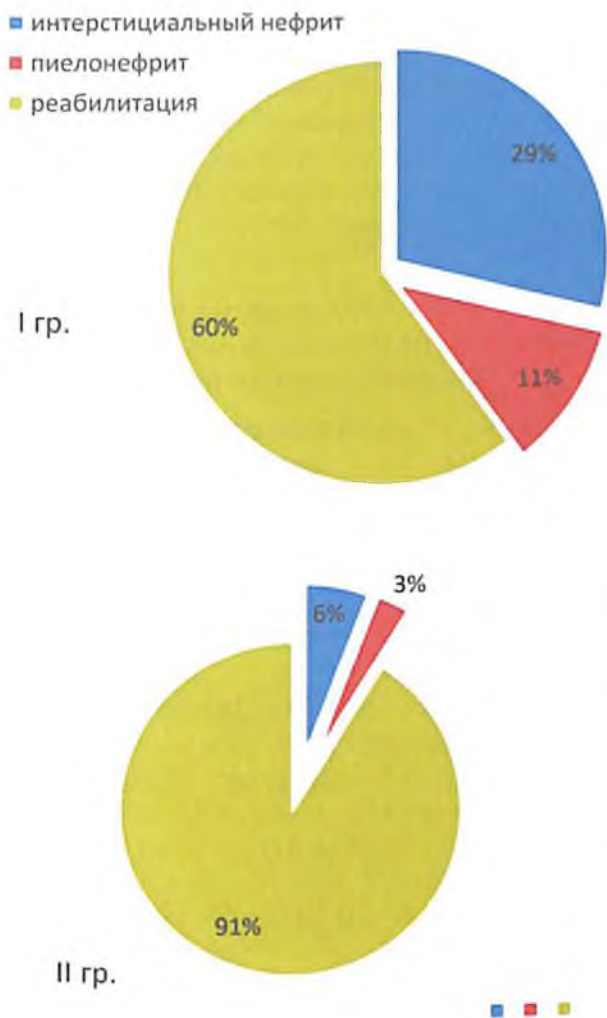
Сравнительная оценка результативности комплексной терапии нефропатий при пневмонии у детей раннего возраста с единовременным применением средств с антиоксидантной и мембраностабилизирующими свойствами показала высокую эффективность данного подхода.

С этой целью мы сочли необходимым изучение наблюдения больных с мочевым синдромом (МС) при пневмонии у детей раннего возраста, выписанных из стационара после получения курса общепринятого лечения и модифицированного нами способа терапии. До сих пор такой вопрос не привлекал внимания нефрологов, хотя распространенность и повторных случаев заболевания почек среди данного контингента детей не только уменьшается, а имеет тенденцию к нарастанию. Сопоставление изменений биохимических и функциональных параметров полученных при использовании различных вариантов лечения проведено с учетом динамики клинических симптомов заболеваний.

После выписки из стационара мы в течении 1 года продолжали наблюдение за детьми, перенесшими острую пневмонию с мочевым синдромом. В I группе детей выписанных из стационара, дети подвергались обычному контролю и наблюдению, тогда как во II группе применялась профилактическая коррекция с выполнением антиоксидантного, мембраностабилизирующей и противоурекимической терапии.

В I группе 28 детей с МС протекающей на фоне пневмонии (рис. 9) получавших традиционную терапию 11% (3 ребенка) МС был проявлением пиелонефрита (ПН), в 29% случаев (у 8 детей) интерстициального нефрита (ИН), и в 60% (17 больных) отмечалась санация. В месте с тем во II группе (36 детей) наблюдаемых больных обострение ИН наступило у 6% (у 2% детей), у 3 № (1 ребенок) ПН, а у 91% (33 детей) произошла полная реабилитация, то есть в течении этих лет ребенок не перенес бронхолегочную патологию, если и перенес, то не тяжелую, при этом признаков МС не отмечалось. Следует отметить, что подобная весьма заметная разница не явилась случайной, а была строго обоснована для получения достоверных

конечных результатов клиничкоамбулаторных и катамнестических испытаний.



**Рис. 9. Клиничкокатамнестический анализ обследования детей раннего возраста больных нефритом**

Результаты изучения парциальных функций печени, тоже подтверждают преимущественно модифицированного способа терапии в стационаре по сравнению с детьми получавшими только традиционный способ терапии.

## Нефротатни обменного генеза на фоне пневмонии и методы корректирующей терапии

I группа 28 детей перенесших пневмонию с МС, выписанных из стационара без уточнения причины приведшей к развитию МС. II группа 36 детей с пневмонией уточненным нефрологическим диагнозом, получавших антиоксидантным мембраностабилизирующими препаратами и диетотерапию. При выписке эти больные находились под нашим диспансерным наблюдением, 1 раз в квартал проходили клиниколабораторное обследование с уточнением парциальных функций почек и характера метаболических нарушений (табл. 14).

Таблица 14

### Результаты клинко-лабораторных исследований детей находившихся на традиционном лечении и получавшие модифицированное лечение

Показатели	Здоровые n=15	I группа n=28	II группа n=28
<b><u>Клинические признаки</u></b>			
1. Частота простудного заболев	1	11	3
2. Мочевой синдром	-	10	2
<b><u>Лабораторные исследования</u></b>			
1. Диурез (л)	0,450±0,36	0,352±0,013	0,420±0,018 P<0,05
2. Клубочковая фильтрация мл/с	1,64±0,08	1,26±0,17	1,62±0,13 P<0,05
3. Оксалаты ммоль/с	110,0±10,5	240,0±12,0	115,0±10,5 P<0,01
4. Ураты ммоль/с	2,94±0,24	4,8±0,22	2,8±0,20 P<0,01
5. Мочевая кислота ммоль/с	4,13±0,21	6,28±0,36	4,3±0,28 P<0,05
6. Аммиак ммоль/с	46,8±1,2	36,5±1,18	46,0±3,0 P<0,05
7. Титруемая кислотность	51,0±2,8	38,1±1,4	50,0±3,0 P<0,05
8. Осмолярность ммоль/м	627±61,7	810±26,5	630±11,0 P<0,05

В I группе частота простудных заболеваний отмечалась у 11

детей, тогда как у детей группы получавших модифицированное лечение частота заболевания составила у 3 детей. Применение модифицированного лечения во II группе способствовало более благоприятному течению и исходу пневмонии. У детей в более короткие сроки купировались явления инфекционного токсикоза, лихорадочный период, гипоксия и одышка. МС у детей раннего возраста быстрее купировался на фоне модифицированного лечения во II группе, восстанавливался диурез, салурия исчезала, уменьшались протенурия, лейкоцитурия, гематурия по сравнению у детей I группы не получавших модифицированного лечения.

На фоне модифицированного лечения во II группе экскреция уратов, оксалатов, мочевой кислоты приблизилась к норме по сравнению с I группой не получавших модифицированного лечения.

Экскреция аммиака, титруемых кислот во II группе восстанавливалась до уровня у здоровых детей, в то время как у детей I группы данные показатели оставались сниженными. Таким образом модифицированное, комплексное лечение с метаболическими, антиоксидантным и мембраностабилизирующими препаратами свидетельствует о восстановлении оцедогенетической способности почек, регулирует кислотно-основное состояние организма и стабилизирует цитомембрану почечного эпителия.

Схема комплексной метаболической коррекции на постгоспитальном этапе реабилитации представлена на рис. 8.

Профилактическая противорецидивная метаболическая коррекция заключалась в следующем: дети перенесшие острую пневмонию с мочевым синдромом получали после выписки из стационара демифосфон 50 мг/кг массы в сутки, витамин Е 3 мг/кг массы тела в течении 10-12 дней, и при наличии урикопатии назначался аллапурино 10 мг/кг в сутки на протяжении 3-5 дней. А также назначалась специальная диетотерапия по гарушению обмена веществ. Этот комплекс лечения больных получали через 3-6-12 месяцев после выписки из стационара.

Назначение средств метаболической терапии позволяет добиться полного восстановления клинколабораторных параметров у этих больных и уменьшить сроки пребывания больного в стационаре на 4-8 койко-дней.

Таким образом, в результате проделанной нами работы, можно включить, что общность патологических механизмов возникновения - дизметаболических нефропатий у детей раннего возраста, обуслов-

Нефропатии обменного гезеза на фоне пневмонии и методы корректирующей терапии  
ленная общебиологическими закономерностями способствует  
однотипности проявления их клинических симптомов. Одним из  
первичных звеньев развития этих процессов является наряду с  
гипоксией, интоксикацией, нарушением  
функциональноадаптационных процессов и наследственная  
отягощенность. В этих условиях почка становится "шоковым"  
органом и реагирует нарушением процессов клеточной би-  
оэнергетики и метаболических превращений.

Коррекция метаболических процессов является фактором  
патогенетически обоснованными. Уменьшении гипоксии,  
интоксикации, нарушения метаболизма под влиянием препаратов,  
обладающих антиоксидантным и мембраностабилизирующим  
действием, способствует восстановлению гомеостатических функций  
почек на клеточном уровне.

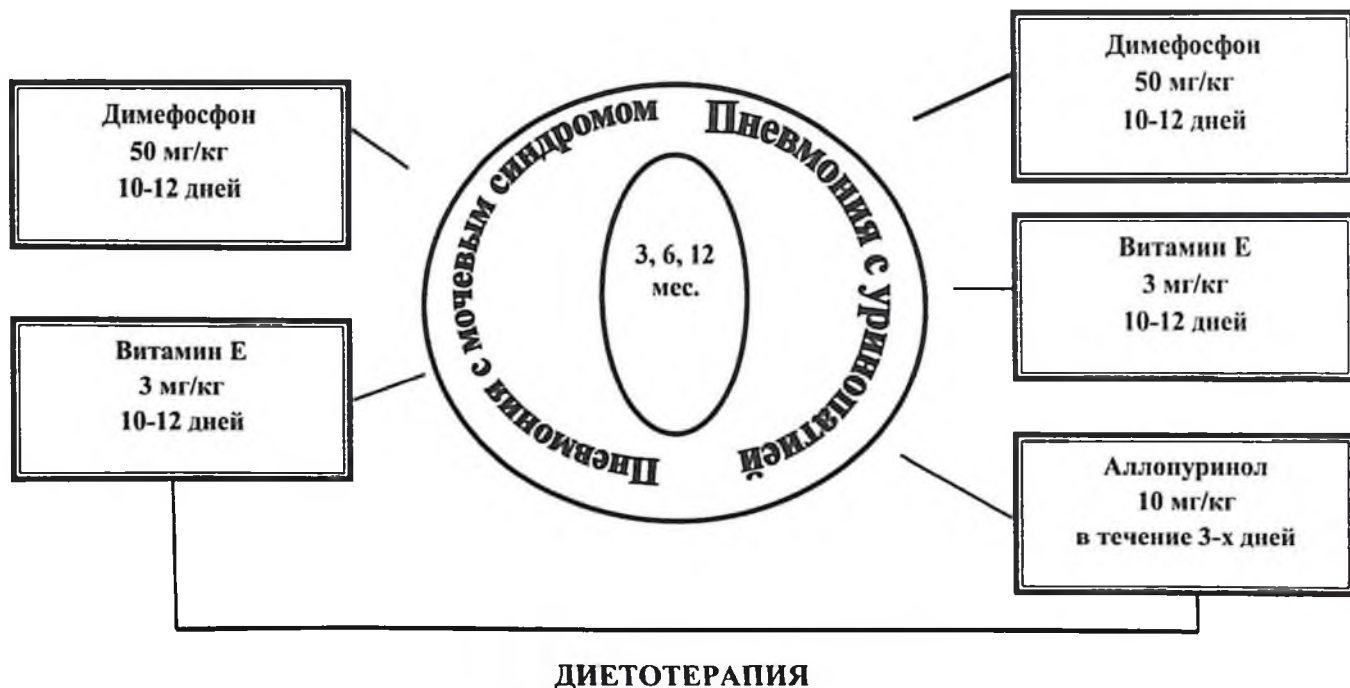


Рис. 10. Схема комплексной метаболической коррекции на постгоспитальном этапе

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пневмониях у детей раннего возраста в результате действия бактериальных токсинов, гипоксии в организме наступают тяжелые метаболические расстройства, влекущие за собой и поражения почек.

Токсическая нефропатия представляет собой частый вид патологии и составляет до 20% от общего количества нефропатий различной этиологии. Функциональные изменения почек при пневмонии даже без развития мочевого синдрома отмечены многими авторами. Известно что пневмония представляет собой полиорганную мембранную патологию. В свете изложенного приобретает принципиальную значимость влияние пневмонии на метаболизм и функции почек у детей с наследственным нарушением обмена щавелевой кислоты, мочевой кислоты, так как диэмтаболические нефропатии зачастую проявляются на фоне респираторной патологии, принимая в последующем торпидное течение.

В связи с этим целью настоящей работы явилось комплексное изучение состояния перекисного окисления липидов эритроцитарных мембран и парциальных функций почек у детей раннего возраста, больных пневмонией с поражением почек, разработка принципа ранней дифференциальной диагностики, терапии и профилактики поражения почек обменного генеза.

На основании вышеизложенного оценить эффективность комбинированной терапии димефосфоном, витамином Е и аллопуринолом у больных пневмонией с проявлениями почечной патологии.

*Для реализации поставленных задач необходимо:*

- установить частоту и нозологическую структуру нефропатий у детей раннего возраста, больных пневмонией.

- определить возможные взаимосвязи дестабилизации клеточных мембран, парциальных функций почек и изменения биохимического состава мочи при пневмонии у детей с поражением почек.

- установить особенности ПОЛ, парциальных функций почек в зависимости от нозологической структуры нефропатии при пневмонии у детей раннего возраста с метаболическими нарушениями (гипероксалуриями).

- оценив эффективность ранней корригирующей терапии с

учетом вида диаметаболизма, обуславливающего поражение почек.

В силу частоты нефропатий у детей раннего возраста, больных пневмонией с мочевым синдромом, произведен анализ архивного материала 1003 детей от 1 месяца до 3-х лет, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении Самаркандской областной детской клинической больницы.

Анализ показал, что из 1003 госпитализированных больных пневмонией раннего возраста у 476 (47,5%), отмечался патологический мочевой синдром.

В условиях специализированного нефрологического стационара с целью установления нозологической структуры патологии органов мочевой системы и анализа факторов риска обследовано 130 больных пневмонией с ДЗМН: в том числе дизметаболический ПН 54 детей (41,5%), дизметаболический ИН 46 детей (35,4%), МКБ 21 детей (16%), тубулопатии 3 детей (2,3%), а ОМС 6 детей (4,6%). Тубулопатии и АОМС проявлялись как вторичный дизметаболический пиелонефрит. Мальчиков было 71, девочек было 92. Мальчики страдали чаще ИН, МКБ, тубулопатией; девочки ДЗМН, дизметаболическим и первичными ПН, инфекцией мочевыводящих путей.

Таким образом, анализ структуры нефропатии при пневмонии у детей раннего возраста свидетельствует о том, что дизметаболические нефропатии занимают ведущее место в структуре нефропатии у детей. Проведенные специальные исследования у детей с пневмониями подтверждает наличие дизметаболической нефропатии у этих детей в раннем возрасте, что естественно предполагает необходимость соответствующей терапевтической тактики.

Акушерский анамнез у наблюдаемых больных, данных о течении перинатального периода выявлены следующие особенности: отягощенное течение беременности и родов, соматическая патология со стороны матери, а также наследственная предрасположенность к нарушению обмена веществ и отягощенность семейного анамнеза по почечному заболеванию.

Пневмония является провоцирующим фактором в манифестации скрыто протекающей почечной патологии у детей раннего возраста, в основе которых лежат как врожденные и наследственные аномалии органов мочевой системы, так и дизметаболические расстройства, сопровождающиеся развитием ИН, ПН, МКБ.



При исследовании парциальных функций почек у больных пневмонией с ДЗМН, выявлены олигурия, снижение показателей ацидоаммониогенеза по сравнению с больными пневмонией без ДЗМН и здоровыми детьми ( $p < 0,001$ ), что в условиях гипоксии может усиливать метаболический ацидоз.

Значительное увеличение экскреции оксалатов с мочой выявлено у пневмонией с ДЗМН по сравнению со здоровыми детьми и больными пневмонией без ДЗМН ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о вторичной оксалурии, являющейся результатом нестабильности цитомембран почечного эпителия на фоне различных отягощающих факторов: инфекции, гипоксии, гипертермии, электролитных нарушений, а также, возможно, генетически детерминированной нестабильности томембран.

У больных пневмонией с ДЗМН отмечалось почти 2-х кратное возрастание экскреции уратов и мочевой кислоты ( $p < 0,001$ ), что можно расценить как результат катаболических процессов о распадом пуриновых оснований в тканях, причем у 58% больных отмечена наследственная отягощенность по нарушению обмена мочевой кислоты.

У больных пневмонией с дизметаболическим ИН, ПН, МКБ нарушения парциальных функций почек проявлялись в снижении функции апи- доаммониогенеза, увеличении осмолярности мочи, что свидетельствовало о перенасыщенности мочи кристаллами оксалатов, уратов и мочевой кислоты. Значительные нарушения парциальных функций почек снижения уровня экскреции аммиака и титруемых кислот выявлены у больных пиелонефритом на фоне пневмонии, что уменьшает адаптационные возможности почек по поддержанию кислотно-основного состояния организма в условиях тканевой гипоксии и может усиливать дыхательный и метаболический ацидоз при пневмониях у детей раннего возраста.

У больных пневмонией с уратной нефропатией выявлено почти 2-х кратное превышение уровня мочевой кислоты в крови до  $0,432 \pm 0,02$  ммоль/л по сравнению со здоровыми детьми  $0,242 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ) наряду с повышением экскреции МК с мочой до  $6,26 \pm 0,98$  ммоль/с ( $p < 0,05$ ). При пересчете на кг/массы тела у больных пневмонией раннего возраста отмечалось 3-х кратное превышение концентрации МК в моче  $0,77 \pm 0,09$  ммоль/кг/с по сравнению со здоровыми детьми  $0,27 \pm 0,02$  ммоль/кг/с ( $p < 0,001$ ).

Концентрация мочевой кислоты у больных пневмонией имелз.

тен- пенцию к повышению ( $p > 0,001$ ). Показатель эндогенного образования МК также имел тенденцию к повышению до  $9,55 \pm 0,01$  по сравнению с показателем у здоровых детей  $8,69 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ), что указывает на усиление катаболических процессов, распад нуклеотидов клеток на фоне гипоксии, ацидоза при пневмонии.

Клиренс мочевой кислоты у больных пневмонией имел более низкие показатели  $3,04 \pm 0,30$  мл/мин по сравнению со здоровыми детьми  $5,49 \pm 0,66$  ( $p > 0,001$ ), что, возможно, связано со снижением фильтрационной функции почек, низким диурезом.

Тубулярная реабсорбция мочевой кислоты TR МК у больных пневмонией с уратной нефропатией составило 70%, что выше по сравнению с таковыми у здоровых детей раннего возраста, у которых данный показатель составил 51%.

Таким образом, в генезе гиперурикемии у детей раннего возраста, больных пневмонией на фоне уратной нефропатии патогенетическое значение имеют: повышение эндогенного синтеза МК следствии катаболической направленности обмена веществ, распада нуклеотидов клеток на фоне вирусно-бактериального поражения легочной и почечной ткани, повышенная реабсорбция МК в канальцах почек наряду со снижением клиренса мочевой кислоты. Повышенная концентрация мочевой кислоты в моче, также как и усиленная экскреция ее с мочой, а также кристаллов уратов и оксалатов вызывает поражением канальцевого эпителия почек, развитие интерстициального процесса в почках. Тубулярная закупорка кристаллами уратов и мочевой кислоты может приводить к развитию острой почечной недостаточности.

Снижение клиренса МК у больных пневмонией указывает на недостаточность секреторных механизмов по выделению МК вследствие нарушения реабсорбционно-фильтрационных процессов.

У больных пневмонией встречался преимущественно метаболический тип ГУ (60%), характеризующий повышение биосинтеза МК и усиленную ее экскрецию. При почечном типе (40%) отмечалось снижение выделения почками МК, уменьшение клиренса МК вследствие нарушения секреторных и фильтрационных механизмов почек, что требует назначения урикозурических препаратов.

При исследовании спектра липидов в сыворотке крови выявлено увеличение уровня общих липидов, СХС, НЭЖК, уменьшение

содержания фракции ФЛ и ЭКС, что характеризует катаболическую напоавленность обмена липидов. Повышение коэффициента НЭЖК/ТГ до 0,42 при показателе у здоровых 0,20, возможно, связано с преобладанием липолитических процессов у детей раннего возраста, мобилизацией жира из депо, что сопровождается увеличением НЭЖК - активной транспортной формой липидов. Увеличение показателя СХС/ЭХС до 0,21 указывает на снижение процессов эстерификации жирных кислот, которые быстрее используются в обмене веществ. Снижение уровня ФЛ можно объяснить повышенным его расходом и участием в структурном обновлении биомембран. Полученные данные отражают участие липидов в стрессовых реакциях организма и свидетельствуют о влиянии гипоксии на метаболизм липидов.

При исследовании структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран у больных пневмонией без ДЗМН, у больных пневмонией с ДЗМН, выявлено снижение холинсодержащих фракций фосфолипидов, главным образом ФХ до  $0,39 \pm 0,01$  ммоль/л у больных пневмонией без ДЗМН более выраженное у больных пневмонией с ДЗМН  $0,33 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Наряду с этим возростала цитотоксическая фракция фосфолипидов - ЛФХ ( $p < 0,001$ ), снижалась фракция ФЭА - эндогенный антиоксидант. Таким образом, пневмония с ДЗМН характеризуется значительными сдвигами фосфолипидного спектра мембран эритроцитов, что может иметь патогенетическое значение и в поражении почечных мембран.

Одним из механизмов структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран у детей больных пневмонией является избыточное накопление продуктов ПОЛ, о чем свидетельствовало повышение содержания в эритроцитах начального продукта ПОЛ - диеновых конъюгат, более значительное у больных пневмонией с ДЗМН до  $10,3 \pm 0,21$  нмоль/  $10,2$  эритроцитов ( $p < 0,01$ ). У больных пневмонией с ДЗМН отмечалось четкая коррелятивная взаимосвязь между содержанием ЛФХ и ДК ( $r = 0,5$ )  $p < 0,05$ ; ФХ и ДК ( $r = -0,7$ )  $p < 0,05$ , т.е. дефицит ФХ и избыток ЛФХ создают предпосылки для активации начальных этапов ПОЛ. ФАК крови у больных пневмонией с ДЗМН достигала  $21,25 \pm 0,3\%$  гемолиза эритроцитов ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, повышение активности эндогенной ФАК крови способствовало разрушению фосфолипидного слоя мембран с

образованием фосфорилированных азотистых оснований – ФЭА, ФС и развитием вторичной оксалурии, уратурии. Так как, у больных пневмонией с ДЗМН отмечалось упорная кристаллурия, кальциурия, что свидетельствует о поражении почечных мембранных структур, то мы можем говорить о полиорганной мембранной патологии, с вовлечением в патологический процесс и почек.

На фоне у больных с пневмонией отмечалось возрастание цитотоксической фракции ЛФХ ( $p < 0,01$ ) наряду со снижением фракции ФХ до  $0,33 \pm 0,01$  по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,01$ ). Уровень эндогенного биоантиоксиданта - ФХ также снижался у больных МКБ, ИН, особенно при пиелонефрите до  $0,28 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ) наряду со значительным повышением фракции ЛФХ у больных пиелонефритом ( $p < 0,05$ ).

Фракция ФЭА уменьшалась при всех видах почечной патологии, особенно при пиелонефрите ( $p < 0,01$ ), СФМ достиг при пиелонефрите  $405 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Таким образом, при ИН, пиелонефрите выявлены значительная дезорганизация цитомембран с перестройкой фосфолипидных компонентов.

Сравнительная оценка степени выраженности процессов ПОЛ у больных пневмонией с дизметаболическими нарушениями на разных стадиях поражения почек показала, что наиболее достоверно увеличивались показатели ДК у больных с ИН, ПН ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ). ФАК крови также возрастал у больных ИН, ПН наряду с увеличением конечного продукта ПОЛ – МДА, который имел наибольшие значения у больных ПН- $8,3 \pm 0,21$  нмоль/мг липидов ( $p < 0,001$ ).

Повышения уровня ДК в моче у больных ИН, ПН ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ), возрастание активности фосфолипазы А2 в моче, более выраженное при пиелонефрите, указывает на вовлечение мембран почечного эпителия в патологический процесс.

Установлен положительный коррелятивный анализ между показателями уровня МК и ЛФХ ( $\gamma = 0,37$ ;  $P < 0,05$ ), МК и ДК. ( $\gamma = 0,38$ ,  $P < 0,05$ ) подтверждающий влияние ГУ на развитие мембранопатологических процессов. Обратная коррелятивная взаимосвязь между уровням МК и ФХ ( $\gamma = -0,50$ ;  $P < 0,05$ ), МК и ФЭА ( $\gamma = -0,60$ ;  $P < 0,05$ ) указывает на снижение уровня эндогенных биоантиоксидантов, изменения структурно-функционального состояния цитомембран.

По мере углубления патологического процесса в почках, наклонения - инфекционно - воспалительного процесса активизируются

процессы ПОЛ, усиливается дезорганизация цитомембран, лежащая в основе воспалительных процессов не только в легочной ткани, но и в почках.

Таким образом, представленные данные указывают на существенную патогенетическую значимость дестабилизации клеточных мембран, усиления активности процессов ПОЛ при пневмониях у детей раннего возраста на развитие патологических процессов в почках.

Для коррекции указанных нарушений нами наряду с общепринятой комплексной терапией и диетотерапией пневмонии применен димефосфон - в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в течении 10-15 дней. Применение Д в составе комплексной терапии пневмонии способствовало более благоприятному течению и исходу пневмонии. Мочевой синдром копировался быстрее на фоне лечения Д: восстанавливался диурез, салурия исчезала на 5 дней раньше, протеинурия на  $6,3 \pm 0,2$  дня раньше по сравнению с традиционным методом лечения. Нормализация форменных элементов мочи - на  $5 \pm 0,72$  день раньше. Экскреция уратов, мочевой кислоты, оксалатов приближалась к норме, функция ацидоаммиогенеза восстановилась, что свидетельствует об улучшении ацидстеногенетической функции почек, антиацидотическом эффекте Д, и влияние его на почечные механизмы регуляции кислотно-основного состояния организма. Снижение экскреции оксалатов, уратов, мочевой кислоты косвенно свидетельствуют о стабилизации цитомембран почечного эпителия. Отмечались положительные сдвиги в липидном спектре сыворотки крови - увеличение уровня ФЛ, ЭКС, отмечалась нормализация дисбаланса фосфолипидных фракций мембран эритроцитов. Димефосфон способствовал нормализации коэффициента ЛФ/ФХ до 0,54, при уровне у больных пневмонией 1,3, что обеспечивает одновременно стабилизацию структуры мембран клеток и определяет оптимум антиокислительной активности клеток за счет фосфатидилхолина. Ингибирующее влияние Д на интенсивность процессов ПОЛ можно объяснить встраиванием Д в мембраны благодаря сродству к фосфолипидам клеточных мембран, стимулирующего влияния на защитную антиокислительную систему организма.

В то же время показатели ПОЛ - ДК, МДА, а также ФАК крови при назначении мембранопротектора не восстанавливались до исходных, поэтому в качестве антиоксиданта нами применен витамин

Е в дозе 3 мг/кг, массы тела перорального или внутримышечно в течении 10-12 дней. Эффективность в комбинированном применении Д и витамина Е проявилась не только в мембраностабилизирующем действии их, но и в значительном подавлении избыточной перекисидации липидов, фосфолипидной активности крови, так как точки приложения этих препаратов различны.

Мембраностабилизирующее и антиацидотические действия Д в комплексе с антифосфолипидным эффектом и повышением антиокислительной активности биомембран в результате антиоксидантного действия витамина Е способствуют более благоприятному течению пневмоний, купированию мочевого синдрома и нормализации дизметаболических изменений.

Однако, у больных пневмонией на фоне уратной нефропатии уровень мочевой кислоты в крови и моче, клиренс МК к моменту выписки полностью не восстановились, в связи с чем для коррекции этих показателей у них был применен аллопуринол в дозе 10 мг/кг/с на протяжении 3-5 дней. Аллопуринол, являясь ингибитором фермента ксантиноксидазы, инициирующего перекисное окисление липидов, способствовал не только снижению уровня мочевой кислоты в крови и моче, нормализации показателя эндогенного образования МК, снижению концентрации МК в моче почти в 2,5 раза увеличению клиренса мочевой кислоты, но и уменьшению мембранолитических процессов.

Таким образом, полученные клинико-биохимические данные являются убедительным доказательством необходимости применения мембраностабилизирующих, антиоксидантных препаратов детям раннего возраста при пневмонии с м.с., а также применение гипоурикемического препарата - аллапуринола в терапии пневмоний, протекающих о урикопатией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аброров А.А., Исраилов А.Р. Влияние антиоксидантной терапии на показатели липидного обмена при нефротической форме у детей //Мед. журнал Узбекистана. 1990. №12. С.34-36.
2. Айзман Л.К. Особенности водно-солевого обмена у функции почек при острой пневмонии. Автореф. Канд. Дисс. Новосибирск. 1997. – с.23
3. Алексеевских Ю.Г., пауков В.С., Магруппов Б.А. О патогенезе пневмоний у детей раннего возраста. // Арх. Патологии. – 1991. -№12. – С. 26-30.
4. Алимухамедова М.Р. Клиническая эффективность иммуно-корригирующей терапии при тяжелых пневмониях у детей раннего возраста в зависимости от преморбидного фона в условиях Приаралья. //Автореф. Дис.: Канд. Мед. Наук. – Т. - 1999. – 16 с.
5. Алимухамедова М.Р. Клинические особенности проявлений пневмонии у детей раннего возраста в условиях Приаралья.//Педиатрия (Узб). – 1998. -№3. – С.25-27.
6. Андреева И.Н., Кун О.В. Изолированный мочевого синдром при острых заболеваниях респираторного тракта и его отдаленные исходы в
7. Антонов А.Г., Байбарина Е. Н., Антонова Л. К. Функциональное состояние почек у недоношенных детей инфекционно-воспалительными заболеваниями. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1997. - №3. С. 29.
8. Асадова Д.А., Даминов М.А., Степанянц Р.И. Медицинский и социальные аспекты снижения материнской смертности в регионе с высокой рождаемостью //Мед журнал Узбекистана. 1992. N11/12 с.6-9
9. Балалаев И.Ю., Буловина А.С., Яременко С.В. Возможности повышения эффективности лечения детей с пиелонефритом. //Материалы VIII съезда педиатров России.- 1998 - 367 с.
10. Барисов А.С., Габбасова Е.А., Евтушенко Е.С., Голошапов Е.А., Попова О.Ф. Значение стрептококковой инфекции в патогенезе

- формирования гламерулонефрита у детей. // Материалы VIII съезда педиатров России. – 1998 – 364 с.
11. Вирбицкий В.И., Чугунова О.Я., Сратова Я.М., Бояджан М.Б., Внукова А.И. Новые аспекты патогенеза рахитоподобных заболеваний у детей. // Материалы VIII съезда педиатров России. – 1998 – 217 с.
  12. Внутриутробные и постнатальные пневмонии в условиях приобретенного иммунодефицита у детей раннего возраста. / А.И.Клембовский, В.С.Музыкантова, Ю.Б.Куницкий, О.Д.Видута. // Арх. Патологии. – 1991. – Вып. 12. – С. 20-25.
  13. Гаффарова Ф.М. Функциональные особенности фармакокинетики антипирина у детей раннего возраста с острой пневмонией на фоне гипотрофии. //Пробл. Биологии и мед. - 1998.- №2.- С.19-20.
  14. Гаченов М.А., Гряднов В.Н., Петухова В.М., Медведева А.Ю. Ультразвуковая диагностика в скрининг программе диспансеризации детей раннего возраста. //Материалы VIII съезда педиатров России. – 1998 – 106 с. Голод Е.А. Перекисное окисление мембранных фосфолипидов и Са-зависимая АТФазная активность микросомных фракций, выделенных из почечной ткани крыс при тепловой ишемии без протекции и с протекцией: -токоферолом //Урология и нефрология. -1997. -№5. -С-5-9.
  15. Григанов В.М., Симнинова Н.Н., Чигринцева Я.М., Башкина О.А., Сагитова Г.Р., Кашин А.В., Подулянская А.Ю. Клинико-патогенетическое значение метаболической активности соединительной ткани при острой пневмонии у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России.- 1998. 336-337 с.
  16. Дадык А.И., Синяченко О.В. Значение изучения мочевого синдрома в клинической практике. //Клиническая медицина.- 1991. – Т. 69. - №12. – С. 21-24.
  17. Дорофеева М.Ю., Юрьева Э.А., Темин Н.А. Изучение эффективности ксидифона в лечении резистентных форм эпилепсии. //Материалы VIII съезда педиатров России. – 1998. – 290 с.



18. Егорова А.И., Трухин О.Н., Мерзлова И.Б. Врожденные аномалии органов мочев. Системы у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России. – 1998 – 270 с.
19. Заганишен Л.Е., Студенцова И.В., Заиконникова И.В., Зиганишен А.У., Попова Л.Г. Влияние димефосфона на процессы экссудации и пролиферации. // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53. - №1. – С. 57-59.
20. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Егочепко А.М., Найшев С.П., Саданова В.П., Сальникова С.Н. Новая модель лечения детей с хронической патологией в летний период в условиях детского стационара. // Материалы VIII съезда педиатров России. 1998 – 95 с.
21. Захарова Л.Н. Типологические характеристики функции почек при нефропатиях у детей //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1993 - 321 с.
22. Захарова И.Н., Коровина Н.А. Творогова Т.М., Гаврютова Я.П., Мумбладзе Э.Б., Спокрева С.Г. Адаптация и дезадаптация, системы антиперекисных ферментов при тубулоинтерстициальных заболеваниях почек у детей. // Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 267 с.
23. Здоновский К.П., Кулакова О.В., Мородько Е.А. Роль врожденных и приобретенных факторов в генезе мочевого синдрома у детей с заболеваниями органов дыхания. Хабаровск. – 1998. – С. 7.
24. Зиганшина Л.Е., Студенцева А.И., Зиганшин А.У. Экспериментальное обоснование комбинированного применения димефосфона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология 1992. - №3 - С.44-46.
25. Зиганшина Л. Е., Студенцева А. Л., Зиганшин А.У., Валиева И.Х. Механизм действия димефосфона. Экспериментальная и клиническая фармакология 1992. - №2. – С. 43-45.
26. Игнатова М.С., Дегтярева Э.М., Даминова М.А. //Современные представления о почечном дуэмбриогенезе. // Мед. журнал Узбекистана. 1990. №6. И.69-73.

27. Игнатова М.С. Роль почек в элиминации токсикантов. // Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 – 288 с.
28. Исраилов А.Р., Джуманиязова К.Р., Утегенов Н.У. Коррекция фосфолипидного состава мембран эритроцитов при анемическом синдроме почечно – каменной болезни у детей // Новое в гематологии и трансфузиологии: тез. докладов III съезда гематологов трансфузиологов 50-летию института, Ташкент 26-28 апрель, 1990. С. 154-155.
29. Ишкабулов Д.И., Абдурахманова С.К. Гомеостатические функции почек у детей в условиях жаркого климата. // Дизметаболические нефропатии у детей. Ташкент. – 1997. – С. 62 - 64.
30. Ишкабулов Д.И., Абдурахманова С.К. Уратные нефропатии у детей. В. кн. Дизметаболические нефропатии у детей. Ташкент. – 1997. – С. 79 – 83.
31. Казарян П.А., Дафтян В.Е. Нарушения обмена глицерофосфата в почечной ткани при воспалительном бронхолегочном процессе. //Вопросы мед. химии. – 1991. – Вып. 5. – С. 72-73.
32. Калмыкова А.С. Мембранные нарушения липидов, активность креатин-фосфокиназы при миокардитах, кардиопатиях у детей раннего возраста. // Педиатрия. – 1997. -№4. – С. 130-132.
33. Кириллов М.М., Шашина М.М. Функциональное состояние почек у больных гнойными заболеваниями легких. // Пульмонология. – 1994. - №2. – С. 71-75.
34. Климанская Е.В., Возжаева Ф.С. Пути оптимизации антибактериальной терапии хронических воспалительных заболеваний легких у детей. // Рос. Вестн. Перинатол. и педиатрии.- 1999.- №1.- С. 28 – 31.
35. Кобринский Б.А. Континуум переходных состояний здоровых развивающегося организма //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 85 с.
36. Ковачева-Иванова С., Бакалова Р., Коган В. Активирование перекисного окисления липидов и изменение содержания

витамин Е в легких при окислительном стрессе. //Бюл. Эксперим. биол. И мед. - 1992. - №2. - С. 132 - 134.

37. Коровина Н.А., Репина Б.А. Влияние глюкокортикостероидов и веферина на рецепторы белки при гломерулонефрита у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 289 с.
38. Коровина Н.А., Скоков Ю.Н., Пыков Ш.И., Мумладзе Э.Б., Захаров И.Н. Влияние этапа на почечную гемодинамику при тубулоинтерстициальном нефрите у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 – 290 с.
39. Кошелева Я.П., Архипов В. В. Дикова Н.С., Майзель И.Г. Социальная значимость пороков пазвития почек и мочевых путей осложненных инфекцией. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 128 с.
40. Кудрявцев Я.П., Никитская Я.П., Пугачев А.Г., Москалев И.Н. Определение функционального состояния почек у взрослых больных, перенесших оперативное лечение по поводу обструктивной нефропатии в детстве. //Материалы VIII съезда педиатров России.- 1998 – 295 с.
41. Курбанов Э.П., Иматова М.С., Харгина Е.А. и др. Катамнестические наблюдения за больными с нефротическим синдромом. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 340 с.
42. Лаптаева Н.М., Архирсева М.А., Скочкова В.А., Парасенко Н.Ф., Торков Е.Г. К вопросу о причинах лейкоцитурии у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 – 350 – 351 с.
43. Ларинов И.Н., Демин А.И., Павлова М.К. Дизуретическое ультразвуковое исследование почек как метод диагностик состояния - лоханочно-мочеточникового сегмента у детей с гидронефрозом. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 296 с.
44. Лебедев В.С. Этнопатогенетическая роль врожденных аномалий почек и мочевыводящих путей в формировании приобретенных заболеваний //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 – 354 с.

45. Лебедева С.А., Фуфаева М.Е. Поражение почек при заболеваниях органов дыхания у детей раннего возраста. Гомеостатические функции почек. (Сб. научных трудов. Иваново. - 1990. - С. 47 - 50.
46. Макаров З.С., Тонкова Р.М., Польская Р.В. Диагностические и прогностические критерии адаптационных возможностей организма детей раннего возраста при изменении микросоциальных условий //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 67 с.
47. Макарова Т.П., Мальцев С.В., Вашев В.с., Сафина А.И. Нарушение микроэлементного гомеостаза у детей с почечной патологией и пути ее коррекции. //Материалы VIII съезда педиатров России. – 1998. – 385 с.
48. Маковецкая Г.А., Изосимов А.Н., Полякова С.Ю., Шакиров В.В. Пузырно-мочеточный рефлюкс в практике педиатра. //Материалы VI – II съезда педиатров России.- 1998 – 260 с.
49. Макорец Б.Г., Данценев Д.Г., Малаковский Ю.Е., Ногина О.Ю. Результаты аспирационной нефробиопсии у детей с хроническим гломерулонефритом. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 – 284 с.
50. Маматкулов Х.М., Бобомуродов Т.А. Клиникоиммунологическая эффективность региональной лимфатической антибиотикотерапии при острых пневмониях раннего возраста. // Вестн. Врача общей практики. – 1998. №4. – С. 32 – 35.
51. Маркова И. В., Шабалов И.П. Применение аллопуринола в неонатологии //Клиническая фармакология о новорожденных // Санкт-Петербург, 1993, 16 с.
45. Матвеев С.В. Лечебная физкультура и система восстановительного лечения детей с заболеваниями почек //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 129 с.
46. Модуз Я.Н., Маковидное Г.А., Гасилина Е.С. Пиелонефрит у девочек как медико-социальная проблема. //Материалы VIII съезда педиатров России.- 1998 - 127 с.

47. Мухин Н.А. Легочно-почечный синдром- нозологические и патогенетические аспекты проблемы. //Терапевт арх. – 1996. - №6. – с. 66-69.
48. Низаметдинов И. Н. Комплексная терапия тяжелой формы бронхиальной обструкции у детей. Вестник пульмонологии стран Центральной Азии. 1999. №3. С. 67 – 71.
49. Особенности заболеваемости острой пневмонией у детей первого года жизни /А.М.Федоров, М.А. Уланова, Т.А.Кузнецова //Педиатрия. – 1993. - №3. – С. 5 – 9.
50. Павлов С.Б. Экскреция гликозамингликонов с мочой у больных хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом. //Клиническая медицина. - 1998. - №2. – С. 41– 43.
51. Патогенетическое значение определения продуктов перекисного окисления липидов, альфа-токоферола и тироксина при острой деструктивной пневмонии у детей младшего возраста. //Актуальные вопросы физиологии и патологии дыхания. – Алма-Ата. – 1990. – С. 59 – 63.
52. Покровская Т.П. Острые пневмонии у детей. // Здравоохранение Кыргызстана. - 1992.- №1. - С. 30 – 35.
53. Применение аэрозоля рапы и синусоидальных моделированных токов при хронических пневмониях у детей. / Л.А.Матвеева, О.В.Кузьменко, И. А. Курц, Л.О.Голосова. //Вопр. курортологии и леч. физкультуры.- 1998.- №2. С. 12 – 15.
54. Пулатов А.Т. Уролитиаз у детей. - Л.: Медицина, 1990.- С. 205.
55. Рамаданов Н.К., Антонов А.М., Рамазанов Х.М. Дизметаболическая нефропатия как маркер полиорганной мембранной патологии. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 – 345 с.
56. Рамазанов Н.К., Антонов А.М., Бередин В.Н., Алиева М.М. Принципы ранней диагностики и профилактики дизметаболических токсических состояний. //Материалы VIII съезда педиатров России. Москва 24-26 февраля 1998 г. - 346 с.

57. Ратнер М.Я., Стенина И.И., Федорова Н.Д. Значение клинического типов хронич, гломерулонефрита и тубулоинтертиц, изменений для прогноза прогрессирования заболевания. //Клиническая медицина. - 1999. - №1. - С. 30 - 33.
58. Рахманова Г.А. Перекисное окисление липидов в патогенезе острых пневмоний у детей. //Здравоохранение Таджикистана. 1990. - №2. - С. 11 - 14.
59. Рогоцева Т.Г., Евсеев А.И., Рудин А.А., Цекотунов Д.А. Нефроптоз в диагностике диффузных заболеваний почек у детей на дальнем востоке. //Материалы VIII съезда педиатров России. 1998 г. – 281 – 282 с.
60. Романов А.Ф, Лебедев В.С. Эволюция клинических проявлений острого гломерулонефрита у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России. 1998 г. – 353 – 354 с.
61. Середа Е.В., Лукина О.Ф., Катосова Я.К., Платонова М.М., Семезонова Я.Р. Современный подход к лечению бронхообструктивного синдрома при хр. Бронхолегочных заболеваниях у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России. 1998 г. - 303 с.
62. Сигитова О.Н., Максудова А.Н. Об информативности иммуномембранных показателей активности гломерулонефрита и эффективности мембраностабилизатора димефосфона. // Терапевтический архив. – 1999. - №6. – С. 39 – 42.
63. Скородубова Е.П., Мещеряков В.В., Каштанова В.К., Калашникова С.Н. Прогнозирование летального исхода при острой пневмонии детей раннего возраста. //Материалы VIII съезда педиатров России. 1998 г. - 276 с.
64. Совенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром у детей. //Российский вестник перенатологии и педиатрии. 1997. №5. – С. 37 – 41.
65. Сочков А.г. Мещеряков В.В., Кривцова Я.А. и др. Острое нарушение пуринового обмена и пути его метаболический коррекции при острых заболеваниях бронхов и легких у детей. Материалы VIII съезда педиатров России. 1998 г. - 275 с.

66. Студенцова А.И., Данилов В.И., Хафизьянова Р.Х., Гарасев Р.С. и др. Итоги клинической апробации димефосфона как вазоактивного средства, нормализующего функции нервной системы. //Казанский медицинский журнал. - 1995. - №3 - С. 214 - 218.
67. Сура В.В., Борисова И. А., Гордеева А.В., Кашаева О.И.О факторах прогрессирования патологии почек и принципиальных возможностях воздействия на них. //Терапевтический архив. - 1998. - №12. - С. 5 - 8.
68. Таболин В.А., Вербицкая В.Н., Чугунова О.П., Грудкина С.В., Бояджан М.Б., Астратова Я. М., Внעדкова А.Л. Нефропатии у детей первых трех лет жизни. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 217 с.
69. Таболин В.А., Вирбицкий В.Н., Чугунова О.А. Проблема нефропатий в неонатальном периоде. //Материалы VIII съезда педиатров России.- 1998 - 257 с.
70. Таточенко В.К., Катосова Л.К. Этиология и лечение пневмоний у детей //Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - №1. - С. 14 - 19.
71. Узунова А.Н. Пневмония как причина детской смертности. //Материалы VIII съезда педиатров России. 1998 - 195 с.
72. Файзиева Х.Н., Ракитин И.Ф., Нишанбаев Р.Т. Влияние иммуностимулятора и мембраностабилизатора на функциональную активность гранулоцитов и мононуклеарных фагацитов крови при пневмонии у детей раннего возраста, Ташкент. - Медицинский журнал Узбекистана. №1. - 1997 - С. 45 - 50.
73. Филиппов И.К., Баканов М.И., Санфирова Б.М., Пинелес В.Г., Быкова Я.П., Герасимова Ю.В. ПОЛ, ферментная система антиоксидантной защиты в эритроцитах и лимфоцитах до и после лечения молодых ::кровотворения //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 299.
74. Фисенко В.А., Шевченко В.А., Тихонов Н.Т., Прошин В.А. Клинико - иммунологические особенности у детей с нефроурологическими заболеваниями, имеющих длительные

мед отводы к вакцинации против кори. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 – 178 - 179 с.

75. Хафизьянова Р.Х., Студенцова И.А., Данилин В.И. и др. Димефосфон - вазоактивное средство для нормализации функций нервной системы.// Казанский медицинский журнал. - 1993. - №1. - С. 8 - 12.
76. Хафизьянова Р.Х., Макринская И. С., Мулен М.С. Антишизмические свойства димефосфона и механизм его реализации //Сб. Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии. - М. - 1994. - С. 193 - 195.
77. Хрущева И.А., Синявская О.А., Тулакина Я.Г., Строкова К.Я., Венедактова Н.Я. Роль персистирующей вирусной инфекции в развитии патологии почек и органов пищеварения. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 139 с.
73. Чугунова О.А., Вербицкий В.И., Вояджан М.Б., Голубева К.Т., Голубев А.С. Энзимурия как дополнительный критерий диагностики тубулоинтерстициального нефрита у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России. - 1998 - 254 с.
74. Шевченко И.А., Фисенко В.А., Фисенко Ю.Ю., Тихонова Н.Т., Смирнов В.Ф. Клинические аспекты нефроурологической патологии детей с мед отводом от прививки ЖКВ //Материалы VIII съезда педиатров России.- 1998 - 252 с.
75. Шиленок И.Г., Бородинова И.Х., Заютнова Е.В., Яцищина Е.Е., Восведкина Н.Ф., Петелина О.Ю., Радионова И.Е. Патогенетическое обоснование подходов к лечению нейтрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. //Материалы VIII съезда педиатров России.- 1998 – 209 с.
76. Юрьева Э.А., Дунаева Н.П., Кулакова Г.И. и др. Метаболические нефропатии и интерстициальный нефрит сочетающийся с полиорганной мембранной патологией у детей - В. кн. Полиорганная мембранная патология у детей – М., 1991, С. 77-83.
77. Юрьева Э.А., Казанская И.В., Забурбегов М.М. Болезни почек у детей. Тезисы докл. На VI Пленуме Союзной проблемной



Нефропатии обменного генеза на фоне пневмонии и методы корректирующей терапии  
комиссии 15-16 октября 1991 г. – Самарканд. – 1991. – С. 62 – 63.

78. Al-Hakim W., Goldsmith D.J. Bilateral popliteal aneurysms complicating adult polycystic kidney disease in a patient with a marfanoid habitus. *Postgrad Med J* 2003; 79: 474–475.
79. Agostiniani R., Mariotti P. The natural history of vesicoureteral reflux. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(Suppl 1): 2–3. DOI: 10.3109/14767058.2011.607557.
80. Dohle G.R., Weidner W., Jungwirth A. et al. For European Association of Urology. *Guidelines on male infertility*. — 2004.
81. Bhasin S., Mallidis C., Ma K. The genetic basis of infertility in men // *Endocrinol Metab*. — 2000. Vol. 14. — Suppl. 3. P 363-388.
82. Bhagat M.M., Reid Ch. J.D. Clinical quiz // *Ped. Nephrology*. – 1991. - №5. – P. 758 – 760.
83. Bottinger E.P. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 309–320. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.009
84. Brown K.L., Cummings C.F., Vanacore R.M., Hudson B.G. Building collagen IY smart scaffolds on the outside of cells. *Protein Science* 2017; 26: 2151–2161. DOI: 10.1002/pro.3283
85. Beiraghdar F., Rostami Z., Panahi Y., Einollahi B., Teimoori M. Vesicourethral reflux in pediatrics with hypermobility syndrome. *Nephrourol Mon* 2013; 5: 924–927. DOI: 10.5812/numonthly.10770
86. Gordon M.K., Hahn R.A. Collagens. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 247–257. DOI: 10.1007/s00441-009-0844-4
87. Gbadegesin R.A., Brophy P.D., Adeyemo A., Hall G., Gupta I.R., Hains D. et al. TNXB mutations can cause vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1313–1322. DOI: 10.1681/ASN.201211
88. Danilo Fliser., Edward Frane., Markus Joest et al. prediction of left renal transplantation by polymorphism of the angiotensin – converting – enzyme gene. // *Kidney*. – 1997. – V. 51. №4. P 1196 – 1200.

89. Dillon M.J., Goonasekera C.D. Reflux nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2377–2383.
90. Duffield J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2014; 124: 2299–2306. DOI: 10.1172/JCI72267
91. Elke De Bisschop., Sophie Allein., Patricia Van der Niepen et al. Effect of amino acid administration on uremic muscle metabolism: A31P – spectroscopy study // *Kidney*. – 1997. V 51. - №4. P. 1182 – 1187.
92. Hyun Soon Lee., Jun Yong Jeong., Bong Cho Kim., et al. Dietary antioxidant inhibits lipoprotein oxidation and renal injury in experimental focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney*. 1997.- V.51.- № 4. - P. 1151.
93. Iguchi M., Umekawa T., Ishikawa J. Et al. Clinical effects of prophylactic dietary treatment on renal stones // *J.Urol.*- 1990.- Vol.144.- №2.- P. 229 - 232.
94. Jarvelainen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009; 61: 198–223. DOI: 10.1124/pr.109.001289
95. John T., Smye W., et al. Effect of a two compartment distribution on apparent urea distribution volume // *Kidney*.- 1997.- 7.51.- №4.- P. 1270 - 1274.
96. Jones K.W., Peters T.G., Charlton R.K., et al. Current issues in living donor nephrectomy // *Clin. Transplant*. 1997. Oct.- Vol.11.- P.505-510.
97. Короид Н.В., Заплатников А.Л., Мингалимова Г.А., Глухарева Н.С. Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2011; 22: 1365–1370.
98. Lu Y., Zhang S., Wang Y., Ren X., Han J. Molecular mechanisms and clinical manifestations of rare genetic disorders associated with type I collagen. *Intractable and Rare Diseases Research* 2019; 8(2): 98–107. Doi: 10.5582/irdr.

99. Leumann E.P., Dietl A., Matasovic A. Urinary oxalate and glycolate excretion on healthy infants and children // *Pediatr. Nephrol.* - 2001. - Vol.4. - №5. - P. 493-497.
100. Lopez-Hernandez F.J., Lopez-Novoa J.M. Role of TGF-beta in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 141– 154. DOI: 10.1007/s00441-011-1275-6
101. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 684–696. DOI: 10.1038/nrneph.2011.149
102. Long-Jun Dai., Peter Friedman A., Gary Qvamme A., Cellular mechanisms of chlorothiazide and cellular potassium depletion on Mg 2+ uptake in mouse distal convoluted tubulated cells // *Kidney.*- 1997. - V.51. - №4.- P. 1008.
103. Mohamed M., Voet M., Gardeitchik T., Morava E. *Cutis Laxa.*
104. *Adv Exp Med Biol* 2014; 802: 161–184. DOI: 10.1007/978- 94-007-7893-1\_11
105. Maes B., Vanwalleghem J., Kuypers D., et al. Jg A antiglomerular basement membrane disease associated with bronchial carcinoma and monoclonal gammopathy // *Am. J. Kidney. Dis.* 1999. Feb. 33(2)- E3.
106. Mary Anne Dooley., Susan Hogan., Charles Jennette., et al. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: Poor renal survival in black Americans. // *Kidney.*- 1997.- V.51.- №4.- P.1188.
107. Mc Innes E., Collins R.A., Naylor G. Cytokine expression in pulmonary and peripheral blood mononuclear cells from calves infected with bovine respiratory syncytialvirus // *Res. Vet. Sci.* 1998.- Vol. 64(2). - P. 163-166.
108. Mertz D.P., Vaupel R., Hyperurikämie und Gicht // *Therapiewoche.* - 1989. - Vol. 39. - №3. - P. 134-139.
109. Palcoux J.B., Meyer M., Raissiguer Y., magnesium wasting with hypercalciuria. Abnormalities of erythrocyte membrane transports, *Pediatr. Nephrol.* - 1990.- Vol.4. №5.- P. 38-39.

110. Radmayr C., Schwentner C., Lunacek A., Karatzas A., Oswald J. Embryology and anatomy of the vesicoureteric junction with special reference to the etiology of vesicoureteral reflux. *TherAdv Urol* 2009; 1: 243–250. DOI: 10.1177/1756287209348985
111. Sjostrom S., Sillen U., Bachelard M., Hansson S., Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172: 694–698.
112. Smellie J.M., Barratt T.M., Chantler C., Gordon I., Prescod N.P., Ransley P.G., Woolf A.S. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329–1333.
113. Schwentner C., Oswald J., Lunacek A., Pelzer A.E., Fritsch H., Schlenck B. et al. Extracellular microenvironment and cytokine profile of the ureterovesical junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008; 180: 694–700. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.048
114. Tokhmafshan F., Brophy P.D., Grudgegin R.A., Gupta I.R. Vesicoureteral reflux and the extracellular matrix connection. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(4): 565–576. Doi: 10.1007/s 00467-016-3386-5
115. Fillion M.L., Watt C.L., Gupta I.R. Vesicoureteric reflux and reflux nephropathy: from mouse models to childhood disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 757–766. DOI: 10.1007/ s00467-014-2761-3

29.04  
3 экз

МОНОГРАФИЯ

**М. М. АХМЕДОВА, К. Р. ДИЛЬМУРАДОВА,  
Р. Х. ШАРИПОВ**

**НЕФРОПАТИИ ОБМЕННОГО ГЕНЕЗА НА ФОНЕ  
ПНЕВМОНИИ И МЕТОДЫ КОРРЕГИРУЮЩЕЙ  
ТЕРАПИИ**

**ИЗДАТЕЛЬСТВО “HILOL MEDIA”**

*Ответственный редактор — Шерзод САЙДАЛИЕВ*  
*Корректор — Мафтуна ЮСУПОВА*  
*Технический редактор — Абдуроззик ИСМАТОВ*  
*Дизайн и верстка — Анвар САЛИЕВ*

**Отпечатано в типографии Самаркандского  
государственного медицинского института 140100.  
г. Самарканд, ул. Амир Темура, 18.**

**Подписано в печать 25.11.2020 г. Протокол 4**

**Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 5,81.**

**Тираж: 500 экз. Заказ № 36 от 09.02.2021 г.**

**Тел/факс: 0(366)2330766 e-mail: [samgmi@mail.ru](mailto:samgmi@mail.ru), [www.sammi.uz](http://www.sammi.uz)**

